

## Orientarsi in salute e sanità per fare scelte consapevoli

LA DISPENSA



## PROGETTO PARTECIPASALUTE



Realizzato con il sostegno di

**COMPAGNIA**  
**di San Paolo**

Settembre 2008  
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE “MARIO NEGRI”, MILANO

Nessuna parte di questo manuale può essere riprodotta o trasmessa sotto ogni forma e con qualsiasi mezzo – elettronico, meccanico, inclusa la fotocopiatura, la registrazione e ogni altra forma o sistema d’archiviazione e recupero – senza l’autorizzazione a utilizzare i contenuti dell’opera originali.

Le richieste d’autorizzazione alla riproduzione o alla citazione del materiale contenuto in questo manuale devono essere inviate a:  
Dr.ssa Paola Mosconi  
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”  
Via La Masa 19, 20156 Milano – e-mail: [mosconi@marionegri.it](mailto:mosconi@marionegri.it)

# Come nasce questa dispensa

Il corso per rappresentanti di associazioni di cittadini e pazienti organizzato ogni anno da *Partecipasalute* può contare ora su una dispensa che ne presenta i principali contenuti: dalla sperimentazione clinica all'informazione in medicina e sanità; dall'incertezza ai conflitti di interesse, ai comitati etici; da come funzionano le agenzie regolatorie dei farmaci al mondo dell'associazionismo in ambito sanitario.

La dispensa è cresciuta di anno in anno insieme ai diversi protagonisti dei corsi: scritta per buona parte dai docenti stessi, in una prima versione è stata "sperimentata" all'interno del corso del 2007 e quindi modificata in base alle indicazioni e le esigenze emerse tra quei fruitori.

Ogni capitolo, inoltre, è stato rivisto da almeno un rappresentante di associazione o componente laico di comitato etico.

I contenuti della dispensa offrono un quadro generale dei vari temi che verranno approfonditi durante il corso attraverso incontri con esperti, discussioni e lavori di gruppo.

## AUTORI

- Giovanni Apolone, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Luca Carra, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Sergio Cima, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Alessandro Liberati, Centro Cochrane Italiano; Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
- Gaia Marsico, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (Chieti)
- Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Monica Oldani, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Vanna Pistotti, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Eugenio Santoro, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Roberto Satolli, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano

## REVISORI

- Ines Benedetti, AILS Associazione italiana lotta alla sclerodermia, Milano
- Ilaria Carretta, Comitato etico Ospedale San Raffaele, Milano
- Maria Gloria De Bernardo, Comitato etico Azienda ospedaliera, Verona
- Maria Di Ottavio, Associazione Attivecomeprima, Milano
- Alberto Fontana, Unione italiana lotta alla distrofia muscolare (UILDM), Padova
- Carmela Mandas, FDG Federazione diabete giovanile, Cagliari
- Annalisa Marzot, Comitato etico ASL 9, Grosseto
- Marisa Monari, Associazione ADOCM Crisalide, Rimini
- Silvia Nidasio, MOVI Movimento di volontariato italiano, Fed. Lombardia, Milano
- Rosita Orlandi, Comitato etico indipendente Policlinico di Bari
- Pierluigi Pennati, ASNPV Associazione Nazionale Psoriasi e Vitiligene Onlus, Milano
- Dafne Rossi, Associazione Serena, Siena
- Roberto Trefiletti, Federconsumatori Lombardia, Milano
- Luisa Villa, Altroconsumo, Milano
- Adele Zuccolini, Comitato etico Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

# Comitati etici e consenso informato

Alessandro Liberati, Gaia Marsico

Revisori: Maria Gloria De Bernardo, Annalisa Marzot

## I comitati etici: partecipare alla pari

### Un po' di storia

In questo capitolo verrà esaminato il ruolo dei comitati etici, che rappresentano un'occasione e un'espressione sintetica della continuità tra assistenza e ricerca, globale e locale. Essi iniziarono a svolgere un ruolo significativo intorno al 1960, come organo di consulenza e supporto per casi caratterizzati da complesse implicazioni etiche, inizialmente per arginare situazioni limite, e si sono in seguito diversificati in relazione alle diverse funzioni assunte, distinguendosi in due tipi:

- gli *Institutional Review Board* (IRB), costituiti specificamente per valutare l'eticità dei protocolli di sperimentazione clinica su soggetti umani, rispondono anche allo scopo di proteggere le persone dagli abusi perpetrati in nome della scienza;
- gli *Hospital Ethical Committee* (HEC), nati verso la metà degli anni settanta in seguito a noti casi giudiziari legati all'interruzione dei trattamenti di sostegno vitale, offrono un supporto agli operatori sanitari, incapaci di gestire un carico così alto di responsabilità, per scelte non sempre, o quasi mai, tecniche/mediche.

I comitati etici assumono importanza, all'inizio, in particolare negli Stati Uniti: università e ospedali creano comitati per esaminare protocolli di ricerca e moduli di consenso, o per esaminare problemi relativi a interruzione di gravidanza, sterilizzazione, interruzione di trattamenti in persone in stato vegetativo persistente.

### Le violazioni dei diritti in nome della ricerca

Numerose violazioni del diritto alla vita e all'informazione in nome della ricerca di conoscenze mediche furono accertate nel processo sui crimini nazisti, a Norimberga. Ma anche in molte altre occasioni, in paesi insospettabili, si sono verificati episodi di notevole gravità; un esempio per tutti è il Tuskegee study nel quale dal 1930 al 1972 circa quasi quattrocento uomini di colore affetti da sifilide vennero lasciati morire senza alcuna cura, anche dopo che questa era stata trovata, per studiare il decorso naturale della malattia. Si può poi ricordare che Henry Beecher, professore di anesthesiologia alla Facoltà di medicina dell'Università di Harvard, pubblicò nel 1966 un noto articolo nel quale riportava decine di esempi di ricercatori che avevano incluso in ricerche cariche di rischi le persone senza informarle; e ciò diversi anni dopo la stesura del Codice di Norimberga. E l'anno dopo Maurice Henry Pappworth denunciò centinaia di sperimentazioni che coinvolgevano adulti e bambini, condotte in circostanze simili, molte delle quali pubblicate su prestigiose riviste scientifiche. In Gran Bretagna un grande impulso alla creazione di comitati etici fu dato dalla pubblicazione del suo libro *Cavie umane. La sperimentazione sull'uomo* (*Human Guinea Pigs*).

## I comitati etici: quale ruolo

### Un importante strumento di partecipazione

I comitati etici, che si occupino di sperimentazione dei farmaci o di bioetica clinica, riflettono le istanze di una nuova cultura dell'assistenza sanitaria fondata su informazione, autonomia, democraticità, trasparenza delle strutture sanitarie, qualità nella gestione dei fondi e della ricerca, collaborazione tra le diverse professioni sanitarie. Inoltre assumono un ruolo pedagogico finalizzato a valorizzare i soggetti che richiedono l'assistenza sanitaria e a suscitare, nel personale sanitario, una continua riflessione circa la gestione del rapporto con l'assistito: in breve sono il luogo per eccellenza della "partecipazione".

Solo i comitati etici che si occupano di sperimentazione dei farmaci esprimono pareri vincolanti per l'avvio di una ricerca, gli altri esprimono pareri di tipo consultivo. Per il modo in cui sono costituiti e per i compiti che sono andati ad assu-

mere, i comitati hanno l'opportunità di promuovere lo sviluppo di una pratica e una ricerca libera dalle logiche di mercato e sempre più a servizio dei bisogni di salute. Proprio per questa finalità la loro composizione è eterogenea: infatti da una parte ci sono i membri cosiddetti tecnici e dall'altra ci sono i membri laici rappresentati da tutte quelle figure che non hanno specifici compiti né sanitari né giuridici né tantomeno amministrativi. Questa composizione "mista", che è la ragione e la scommessa dei comitati etici, favorisce la compenetrazione di diverse prospettive e l'attitudine al confronto, la contaminazione culturale, la democrazia dei rapporti e il pluralismo delle visioni, incrina l'aria di autorità e di potere che tradizionalmente ha circondato, e ancora spesso circonda, il mondo medico. Questo tipo di composizione ricorda che le varie questioni affrontate non vanno esaminate solo da un punto di vista tecnico con l'ausilio di strumenti e linguaggi specialistici, ma, dal momento che riguardano la vita, la morte, la sofferenza e le paure delle persone, il ruolo e gli scopi della ricerca e della medicina nel contesto sociale, devono essere analizzate in tutte le loro implicazioni.

Nei comitati non vi sono (o non dovrebbero esservi) gerarchie, si interviene secondo la propria esperienza e competenza, si condividono responsabilità e impegni, disponibilità all'ascolto. I membri dei comitati etici devono essere indipendenti da industrie farmaceutiche, e, almeno alcuni, dall'ente presso cui operano. Il comitato nel suo complesso è (dovrebbe essere) garante nei confronti della cittadinanza di indipendenza di giudizio e promotore di trasparenza.

### **Approccio multiculturale**

I comitati etici dovrebbero effettivamente rappresentare gli interessi della collettività e delle persone coinvolte nella sperimentazione clinica, ed essere uno degli strumenti di garanzia dei diritti in sanità. Nonostante i molti compiti burocratici di cui nel tempo sono stati caricati, i comitati etici non possono essere considerati semplicemente come lo strumento amministrativo che garantisce l'adempimento dei requisiti di immissione in commercio dei farmaci. Essi infatti non sono né meri organismi di "controllo", né hanno tra i loro obiettivi ottimizzare la produzione rispetto al mercato: da una parte rappresentano i diritti di cittadini di una comunità, dall'altra sono chiamati a essere garanti della corrispondenza della ricerca e sperimentazione con obiettivi rilevanti di conoscenza e di cura. Il ruolo di un comitato etico appare evidente se si pensa all'importanza che hanno in una realtà sempre più multiculturale i problemi del consenso informato e della consulenza genetica, in particolare negli screening. Esso infatti diviene luogo di incontro e mediazione tra le associazioni, le comunità e tutti coloro che in differenti modi e a diverso titolo operano in ambito sanitario. L'approccio interculturale impone di riflettere su nuove problematiche in cui vengono messi a confronto diversi modelli di salute e stimola a dare risposte che tengano conto delle differenti sensibilità.

### **I compiti del comitato etico per la sperimentazione**

### **Composizione e funzionamento**

Il comitato etico si occupa degli aspetti scientifici e di quelli relativi alla sicurezza, inoltre può decidere come i soggetti devono essere informati e coinvolti. Esso, forte delle diverse competenze che ha al suo interno, esamina il protocollo, incontra gli sperimentatori che condurranno lo studio, pone domande di vario genere sul valore dello studio, sulle aspettative, sui diritti dei pazienti, si informa su studi simili già terminati o in corso. Infine, dopo un'accurata discussione, decide se il progetto ha valore scientifico, se introduce novità terapeutiche, se risponde ai bisogni di salute della cittadinanza, se la conduzione dello studio rispetta tutti i diritti delle persone coinvolte. Ogni comitato etico deve comparire in un registro istituito presso il Ministero della salute, così come i pareri che emette devono essere inviati all'Osservatorio per le Sperimentazioni Cliniche del Ministero della Salute. Solo dopo questa fase può iniziare la sperimentazione nell'ospedale o sul territorio di competenza del comitato. Il parere del comitato etico è la condizione necessaria per lo svolgersi di una sperimentazione. Nel caso degli studi multicentrici, che si svolgono in un grande numero di sedi talora anche internazionali, il parere di ogni comitato etico vale solo a livello locale. E pur se una direttiva europea prevede l'esistenza di un parere 'unico' emesso dal Centro Coordinatore, ogni comitato è libero di rifiutare uno studio, anche fosse l'unico centro a fare questa scelta: per ragioni di tipo scientifico metodologico, o perché non lo considera rilevante, o perché a livello



locale non si considera opportuno. Il comitato etico non può entrare nel merito dei contenuti del protocollo stesso; ha la possibilità e responsabilità di approvare o respingere un protocollo, garantire che si attui in condizioni di “sicurezza”. Il comitato viene continuamente messo al corrente delle evoluzioni della sperimentazione e di tutti gli eventi indesiderati (dannosi), più o meno gravi, che possono essere collegati con i trattamenti in studio. Questa fase, chiamata del monitoraggio, ha in effetti una grande importanza, ma molto spesso non viene mantenuta nel tempo.

### **I riferimenti normativi dei comitati etici**

I riferimenti alti, che delineano il quadro di riferimento in cui devono muoversi i comitati etici sono:

- la *Dichiarazione di Helsinki*;
- la *Convenzione europea sui diritti umani e la biomedicina* (anche detta *Convenzione di Oviedo*);
- il *Protocollo aggiuntivo alla Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, relativo alla ricerca biomedica*.

La *Dichiarazione di Helsinki*, dell'Associazione Medica Mondiale (AMM), adottata nel giugno 1964, viene periodicamente aggiornata; è il documento internazionale di riferimento per la ricerca biomedica, in quanto fissa i principi etici che devono orientare la sperimentazione che coinvolge esseri umani; nasce, in particolare, dall'esigenza della medicina di fare chiarezza sui propri ruoli, doveri, responsabilità. La *Dichiarazione di Helsinki* e la *Convenzione europea sui diritti umani e la biomedicina*, hanno l'obiettivo di stabilire i diritti dei cittadini in ambito sanitario, in particolare sanciscono il diritto/dovere della collettività di cercare risposte valide a bisogni che ancora non hanno trovato una risposta.

I documenti citati costituiscono il quadro generale di etica e di diritto nel campo della ricerca, che può essere così sintetizzato:

- una ricerca clinica è giustificata solo se paziente e medico sono “incerti” circa il trattamento da adottare tra quelli disponibili. La programmazione di un protocollo di ricerca inizia proprio con il riconoscimento e la definizione delle incertezze sui trattamenti da studiare, a cui segue la traduzione di queste in ipotesi di ricerca;
- gli interessi e il bene delle persone coinvolte nella ricerca devono avere priorità rispetto agli interessi della società o della scienza;
- la libera scelta dei partecipanti, è una condizione essenziale della ricerca;
- la ricerca ha l'obiettivo di contribuire, attraverso un significativo miglioramento della conoscenza scientifica e delle condizioni della persona, a conseguire risultati finali di potenziale beneficio per la persona interessata o per altre persone della stessa età, o che soffrono della stessa malattia;
- la ricerca medica deve essere condotta solo se l'importanza dell'obiettivo prevale sui rischi per il soggetto coinvolto;
- qualsiasi studio volto a dimostrare l'efficacia di un trattamento non può sottrarre ai partecipanti la miglior terapia disponibile al momento.

Non si possono dimenticare altri due importanti documenti di riferimento:

- le *Guidelines for Good Clinical Practice* (GCP). Le linee guida sviluppate dalla International Conference of Harmonization con l'obiettivo di guidare l'attività di coloro che fanno ricerca clinica riguardano le modalità formali di acquisizione del consenso informato dei pazienti, la loro sicurezza, l'integrità dei dati. Il documento ha essenzialmente a che fare con le “procedure”, più che con i contenuti della sperimentazione: le linee guida proposte sono vincolanti ai fini della registrazione;
- la *Direttiva europea del 2001 relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano*. Recepita in Italia nel 2003, essa ha sollevato un vivace dibattito, poiché, vista la complessità delle procedure che richiede, è accusata di causare un ostacolo grave alla ricerca clinica indipendente, ossia la ricerca che non è promossa da industrie farmaceutiche. Scopo della direttiva è regolamentare e “armonizzare” il contesto commerciale in cui si trova inserita la medicina e dunque la sperimentazione, creando condizioni di sicurezza (ossia tali per cui le persone

coinvolte non subiscano un danno). L'obiettivo è quello di rendere più rapide le approvazioni, al fine di registrare farmaci, centrando l'attenzione sul rigore formale, per ottimizzare i tempi e la qualità di produzione di risultati che sono funzionali alla crescita e alla competitività dei mercati e dei consumi.

### I comitati etici in Italia

Una significativa evoluzione normativa e istituzionale ha caratterizzato negli ultimi anni l'ambito della sperimentazione clinica in Italia, e dunque lo sviluppo di una rete capillare di comitati etici, la cui attività si è progressivamente estesa a tutto il territorio nazionale, ed è attualmente monitorata dall'Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica dei farmaci (OsSC).

Il decreto ministeriale del 18 marzo 1998 *Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici* ha reso possibile e ha formalizzato, in Italia, la costituzione dei comitati etici in tutte le realtà assistenziali. In precedenza i comitati etici si trovavano solo presso grandi centri, in genere universitari, e in ogni regione alcuni erano poco numerosi. Il decentramento, avvenuto anche per rendere più veloci e snelli i processi di valutazione dei protocolli di ricerca, è divenuto uno strumento per promuovere e valorizzare la cultura della ricerca. Il decreto ministeriale del 18 marzo 1998 è stato sostituito da un successivo decreto (decreto ministeriale del 12 maggio 2006) che stabilisce *Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*.

Esso prevede che i comitati etici abbiano questa composizione:

- due clinici;
- un medico di medicina generale territoriale o un pediatra di libera scelta;
- un biostatistico;
- un farmacologo;
- un farmacista (*ex officio*) del servizio farmaceutico della istituzione di ricovero o territoriale, sede della sperimentazione clinica dei medicinali;
- il direttore sanitario (*ex officio*);
- un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale;
- un esperto di bioetica;
- un rappresentante del settore infermieristico;
- un rappresentante del volontariato per l'assistenza o dell'associazionismo di tutela dei pazienti.

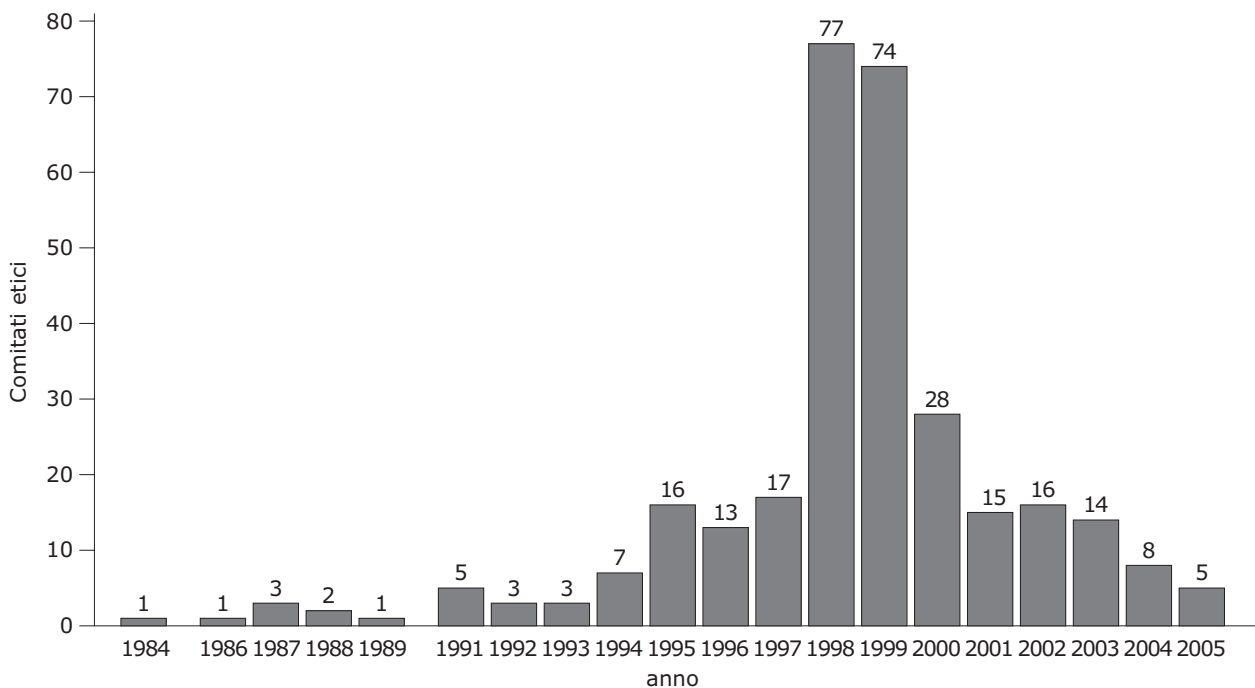


FIGURA 1: Comitati etici per anno di istituzione

“Il comitato etico deve essere istituito, organizzato e funzionante in modo tale da garantire l’indipendenza dello stesso”. Per questo non deve esserci “subordinazione gerarchica nei confronti della struttura ove esso opera”, il comitato etico deve avere membri “non dipendenti dalla struttura ove opera” e deve essere garantita “la mancanza di conflitti di interesse dei votanti rispetto alla sperimentazione proposta”.

Nel marzo 2008 i comitati etici sono 270 in Italia; l’Umbria ha 1 comitato etico regionale, la Val d’Aosta 1 comitato etico regionale e 1 comitato locale (vedi **figura 1**).

#### **Tante competenze diverse**

Lo scopo della valutazione interdisciplinare, dell’eticità del progetto di ricerca, dovrebbe essere proteggere i diritti, la dignità, la sicurezza, il benessere dei partecipanti alla ricerca. La valutazione dell’adeguatezza etica dovrà ricorrere a un’appropriata varietà di competenza ed esperienza, che rifletta, in modo adeguato, punti di vista professionali e laici. (*Protocollo aggiuntivo alla Convenzione sui diritti dell’uomo e sulla biomedicina, relativo alla ricerca biomedica, Art. 9.2*)

#### **Chi rappresenta la cittadinanza nei comitati etici?**

#### **La disuguaglianza informativa**

Se i comitati etici sono il luogo d’eccellenza dove valutare e promuovere la ricerca clinica, probabilmente la partecipazione di rappresentanti della cittadinanza è ancora troppo limitata. Partecipare ai comitati etici è senza dubbio una forma di grande e importante coinvolgimento, ma soprattutto un esercizio “normale” di democrazia, che è però oggi consentito solo a persone che appartengono al mondo del volontariato e dell’associazionismo o a pazienti che ne fanno parte. Una effettiva partecipazione è qualche volta limitata da evidenti differenze culturali o di potere, che mettono in soggezione, inibiscono e condizionano la possibilità di esprimersi liberamente o influiscono sulla decisione presa.

Il *Protocollo aggiuntivo alla Convenzione sui diritti dell’uomo e sulla biomedicina, relativo alla ricerca biomedica*, fornisce indicazioni sull’accesso alle informazioni per i cittadini nei comitati etici: nella sua appendice “Informazioni che devono essere fornite al comitato etico”, è detto chiaramente che del protocollo in discussione deve essere fornito un riassunto in lingua corrente, senza ricorso a tecnicismi. Né in letteratura, né dalle esperienze raccolte in Italia, risulta che i comitati etici ricevano o richiedano tale documentazione. Nel materiale che perviene all’attenzione dei membri dei comitati etici le pagine scritte in linguaggio più comprensibile sono le informazioni destinate ai pazienti da coinvolgere, che non rappresentano la traduzione fedele e completa del protocollo. Dunque, è presente un problema di linguaggi, che non consente ai membri non tecnici dei comitati di capire e intervenire in modo appropriato.

Se i membri dei comitati etici fossero nelle condizioni di interagire tra loro alla pari, un’area interessante di azione, tutta da sviluppare, potrebbe essere quella di redigere documenti tesi a informare la cittadinanza sui contenuti concreti, il significato complessivo, i limiti e i contributi delle sperimentazioni oggetto di analisi. Sicuramente una iniziativa di questo genere andrebbe a riempire un vuoto. La permanenza di questo vuoto corre il rischio di configurarsi come un fallimento radicale del ruolo stesso della presenza di etica nei comitati etici, ma forse ancora di più del loro stesso ruolo, proponendo un importante interrogativo: i comitati etici sono organismi burocratici di controllo o luogo dove sperimentare e praticare partecipazione, scuola di diritti condivisi?

#### **Le criticità degli studi**

#### **I confini del ruolo di tutela**

I comitati etici sono in grado di interpretare il loro ruolo? La mancanza di prove empiriche della reale efficacia dei comitati etici rispetto ai loro obiettivi dichiarati è preoccupante. Con la crescita degli interessi commerciali nella sperimentazione clinica sui farmaci, e la conseguente possibilità di colossali profitti economici, l’operato dei comitati etici deve essere maggiormente critico e in grado di prendere in considerazione le motivazioni e le implicazioni delle domande che sono alla base dei progetti di ricerca. E’ evidente a tutti che con il diffondersi di studi multicentrici, pianificati con costi elevatissimi dall’industria farmaceutica per includere migliaia di pazienti e per concludersi nel più breve tempo possibi-



le così da produrre informazioni immediatamente utilizzabili a scopi registrativi e di marketing, di fronte ai comitati etici si sono materializzate sfide e compiti molto complessi, resi ancor più difficili dalla mancanza di accordo su quali siano i confini del ruolo di tutela che i comitati etici devono esercitare nei confronti dei pazienti. Molti, infatti, considerano ancora che il compito dei comitati etici debba essere limitato ai problemi di salvaguardia del consenso informato relativamente ai protocolli di ricerca e non essere invece più ampio comprendendo la valutazione degli aspetti scientifici e clinici fondamentali dei progetti di ricerca. Secondo altri invece i comitati etici avrebbero un mandato più ampio che va dalla valutazione degli aspetti essenziali della ricerca (obiettivi, assenza di ridondanza, rilevanza clinica e probabilità di realizzare gli scopi prefissati) alla verifica dell'accettabilità dei rapporti tra sponsor e sperimentatori così come vengono regolamentati nei contratti, soprattutto a proposito di questioni come la garanzia che gli sperimentatori abbiano la possibilità di pubblicare e diffondere, senza vincoli o restrizioni, i risultati delle ricerche.<sup>1</sup>

### **Le questioni aperte**

Le sperimentazioni cliniche – come recentemente sottolineato in un articolo di valutazione dell'attività dei comitati etici<sup>2</sup> – presentano diversi aspetti critici nella progettazione, che rappresentano oggi altrettante questioni aperte circa la capacità dei comitati etici di svolgere tale compito:

- Quando è consentito e appropriato l'uso del placebo?
- Come comportarsi con gli studi di equivalenza e di non inferiorità?
- Come si forma il gruppo di controllo in una sperimentazione clinica?
- Quali i requisiti per la scelta degli esiti?
- Quale garanzia che i risultati siano pubblicati?
- Come reagire alla frammentazione della partecipazione agli studi?
- Come evitare la modifica in corso d'opera dei protocolli di ricerca?

#### **Uso del placebo**

L'uso del placebo al posto di un farmaco attivo è ovviamente vantaggioso per lo sponsor di uno studio in quanto aumenta la possibilità che il nuovo farmaco sperimentale appaia efficace. L'uso del placebo non dovrebbe invece mai essere giustificato in tutte quelle situazioni terapeutiche nelle quali esiste una alternativa terapeutica efficace disponibile. I comitati etici, e soprattutto i loro componenti non tecnici, dovrebbero essere messi in condizione di valutare la presenza di alternative terapeutiche.

#### **Studi di equivalenza**

Il progetto di uno studio deve avere l'obiettivo di mostrare la superiorità di un nuovo trattamento rispetto al miglior trattamento disponibile per la stessa indicazione terapeutica. Tuttavia negli ultimi anni si è andata invece affermando la tendenza a effettuare i cosiddetti studi di equivalenza o di non inferiorità. La ricerca commerciale si è astenuta quindi dal cercare farmaci/interventi più attivi, limitandosi a cercare sostanze che abbiano un effetto simile o non peggiore di quelle già disponibili. Tuttavia, stabilire i limiti quantitativi delle differenze entro le quali si dichiara che il trattamento è equivalente o comunque non inferiore è molto complesso.

Qual è la differenza che è importante non perdere di vista quando si parla di un trattamento potenzialmente salvavita? E' del 10 per cento, del 5 per cento o anche del 2 per cento? Si tratta di domande che dovrebbero suscitare l'attenzione dei comitati etici. I pazienti coinvolti negli studi di equivalenza o di non inferiorità non sono infatti quasi mai informati del fatto che il trial non porterà né a loro, né verosimilmente ad altri pazienti, nessun beneficio. I comitati etici dovrebbero essere consapevoli di questo aspetto.

#### **Gruppo di controllo**

Anche la scelta del farmaco di controllo e del suo dosaggio è critica per la giustificabilità etico scientifica dello studio. Si tratta evidentemente di un aspetto particolarmente critico e complesso per il comitato etico da valutare ed è questa la ragione principale per la quale ogni proposta di un nuovo studio dovrebbe essere preceduta e accompagnata da una revisione sistematica degli studi già condotti e da una attenta giustificazione dello specifico disegno scelto. La controversia sorta a proposito di un importante studio di confronto tra farmaci im-

munosoppressivi è un esempio su cui riflettere e rappresenta molte altre situazioni che sono assai più comuni di quanto si creda.<sup>3</sup>

#### Scelta degli esiti

Gli esiti devono essere misurabili con sufficiente affidabilità e, soprattutto, devono avere una difendibile e documentabile rilevanza clinica. L'uso di esiti surrogati (tipo la riduzione della colesterolemia), verosimilmente o plausibilmente legati a esiti clinici forti ed evidenti (morbilità, mortalità), ma spesso senza dimostrazione, è sempre problematico nel contesto di studi che vogliono dimostrare l'efficacia clinica di un farmaco o di un intervento. I comitati etici dovrebbero interrogarsi sulle cautele da usare per studi di questo tipo. I casi recenti della cerivastatina<sup>4</sup> e del rofecoxib<sup>5</sup> sono importanti campanelli d'allarme.

#### Pubblicazione dei risultati

Siamo qui di fronte a un aspetto non clinico e tuttavia sostanziale al quale i comitati etici dovrebbero prestare attenzione nell'esaminare e approvare i protocolli. È fondamentale assicurarsi che nel protocollo dello studio non esistano condizioni che permettono allo sponsor dello studio (sia esso privato o pubblico) di esercitare un diritto di veto sulla pubblicazione dei risultati da parte del ricercatore.<sup>6</sup> Chi vuole opporsi al fatto che i comitati etici vigilino su questo aspetto fa (volutamente) confusione tra proprietà dei dati e pubblicabilità dei risultati. Il recente Decreto ministeriale sulla ricerca indipendente<sup>7</sup> fa chiarezza su questo punto e avvia una nuova fase nella quale non sarà più possibile abusare della diversità di punti di vista sul ruolo dei comitati etici.

#### Studi multicentrici

Un'effettiva criticità con cui sempre più i comitati etici si trovano a confrontarsi è quella degli studi multicentrici multinazionali. Si tratta di studi che – con l'obiettivo dichiarato di reclutare casistiche ampie in un numero molto esteso di centri – prevedono che tantissimi centri reclutino pochissimi pazienti in un determinato intervallo di tempo. Qualcuno li ha definiti gli studi carciofo per indicare la complessa funzionalità e non facile maneggiabilità. Con quale logica? Quella di far partecipare molti centri? Quella di aumentare la qualità e rappresentatività della ricerca? Difficile pensare siano queste le vere motivazioni. Spiace dover ipotizzare che le ragioni possano essere altre, e che questi studi possano mirare, nella sostanza, a:

- far perdere il peso dei singoli comitati etici nella valutazione del protocollo;
- rendere impossibile il monitoraggio (ogni centro occupato in contemporanea in tantissime sperimentazioni etero controllate dagli sponsor);
- tener occupati i ricercatori clinici in studi che danno loro riscontri economici (grazie a quote di partecipazione – spesso sostanziose – per ogni paziente arruolato le quali generano imbarazzanti conflitti di interessi nei confronti dei pazienti!) e di prestigio (partecipazioni ai congressi, pubblicazioni internazionali, eccetera).

Inoltre, diminuiscono le garanzie di buona pratica di ricerca nella situazione in cui ogni centro coinvolge 3 o 4 pazienti in un trial; questi numeri non consentono di prendere dimestichezza con un protocollo.

#### Protocolli modificati in corsa

Altro fenomeno di recente ingresso nel mondo delle sperimentazioni cliniche commerciali è la tendenza a modificare, quando non a stravolgere, in corso d'opera i protocolli alterandone il disegno, interrompendone alcune parti, eccetera. Occorre porre attenzione a modifiche che possono sembrare di poca importanza, e che sembrano avere solo un carattere amministrativo, e non consentire che la pubblicazione dello studio sia ottenuta sulla base di un protocollo assai diverso da quello che i singoli comitati etici avevano originariamente approvato.

## Il consenso informato

### Informazione e scelta

Informazione e scelta sono il presupposto del "consenso informato", procedura formale della comunicazione in cui si fanno partecipi le persone delle diagnosi, delle possibilità, delle attese e delle incertezze relative a un trattamento o a una scelta terapeutica. Una buona informazione è normalmente un diritto, anche se poco praticato; operare scelte per la propria salute dovrebbe essere una pratica normale e molto semplice, riconducibile al modo con cui dovrebbero essere im-

postate tutte le relazioni. La traduzione formale della scelta in “consenso” ha avuto una storia legata, in modo forte, ai contesti assicurativi e medico legali. In realtà la firma sul modulo non è solo un atto formale, ma rappresenta simbolicamente un “passaggio culturale” importante: non è più il medico da solo a decidere della salute del paziente, ma è il paziente stesso che si informa di ciò che accade e sceglie liberamente, consapevolmente e responsabilmente rispetto alle opzioni terapeutiche che gli sono prospettate.

**I fondamenti costituzionali del consenso informato**

L’informazione, e la scelta di essere informati, fanno parte del quadro generale dei diritti costituzionali. La Costituzione Italiana nel secondo comma dell’articolo 32 dispone:

“Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana”.

L’articolo 32 della Costituzione deve essere letto avendo presente il più generale articolo 13, “la libertà personale è inviolabile”, che, tradotto nel concreto, significa che le persone hanno il diritto di curarsi e di scegliere la terapia, nessuno può entrare nel merito delle scelte personali. I trattamenti, in sintesi, non possono mai essere imposti.

La *Convenzione Europea sui diritti umani e la biomedicina (Convenzione di Oviedo)*, che è stata firmata dall’Italia e da molti altri paesi europei, è molto chiara su questo punto e mentre nell’art. 10 precisa che:

“1. Ogni persona ha diritto al rispetto della propria vita privata allorché si tratta di informazioni relative alla propria salute”.

“2. Ogni persona ha il diritto di conoscere ogni informazione raccolta sulla propria salute. Tuttavia, la volontà di una persona di non essere informata deve essere rispettata”.

All’articolo 5 afferma, in modo inequivocabile:

“Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell’intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso”.

Anche l’art. 3 della *Carta dei diritti fondamentali* dell’Unione Europea stabilisce che, “nell’ambito della medicina e della biologia”, deve essere rispettato “il consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità definite dalla legge”. Le stesse indicazioni si trovano nella *Dichiarazione di Helsinki*, il documento dell’Associazione Medica Mondiale, e in molti altri

**Serve una comunicazione chiara e trasparente**

Naturalmente si può scegliere solo se si è in grado di capire la situazione; ma soprattutto se si è messi in condizione di capire, e di scegliere. Quindi servono strumenti intellettuali, tempo e possibilità di confronto. L’autonomia non si ottiene perché qualcuno ci offre la possibilità di scegliere, e ovviamente non la garantisce la firma su di un modulo, che mai può sostituire ma solo integrare il colloquio. In situazioni di vulnerabilità (la malattia; la poca chiarezza circa diagnosi, prognosi, possibilità reali di cura; la paura; la solitudine; l’assoluta e insuperabile asimmetria di potere) l’esercizio dell’autonomia è possibile solo se sostenuto da una comunicazione chiara e trasparente. Purtroppo gli operatori sanitari non sono sempre preparati e disposti a favorire una comunicazione che abbia le caratteristiche della chiarezza e dell’eshaustività, e il consenso non risulta sufficientemente informato. E’ auspicabile che gli operatori sanitari si impegnino a garantire tempi e spazi idonei alla comunicazione con il malato e la sua famiglia per affrontare le problematiche connesse con le opzioni terapeutiche prospettate. Si pensi all’importanza e alla delicatezza di questa comunicazione nelle situazioni di fine vita o di opzioni terapeutiche che possono avere conseguenze per l’autonomia e le capacità del paziente. Nella formazione degli operatori sanitari, e in particolare dei medici, gli aspetti relativi alla comunicazione dovrebbero essere maggiormente considerati e affrontati.

**Partecipanti alla ricerca**

Le persone che partecipano agli studi clinici non sono cavie, neppure reclute (termine che deriva dal comune, e universalmente usato, “reclutare pazienti”).

Questi termini che ancora occupano interamente (a livello nazionale, come internazionale) il linguaggio della ricerca clinica – per esempio “in questo studio verranno reclutati o arruolati 1.000 pazienti” – dovrebbero essere banditi e sostituiti. Il termine cavie è certamente appropriato per descrivere ciò che troppe volte è accaduto, dai crimini nazisti ai casi che si sono moltiplicati nel tempo. E’ invece corretto – e auspicabile che venga sempre applicato – l’uso di termini quali “includere” o “partecipare”.

### **Bibliografia**

1. Edwards SRL et al. Research ethics committees: differences and moral judgement. *Bioethics* 2004;18:408-27
2. Bertelè V et al. How can research ethics committee protect patients better? *Br Med J* 2003;326:1199-21
3. Schieppati A et al. Tacrolimus and ciclosporin micremulsion in renal transplantation. *The Lancet* 2002;360:799-800
4. Farmer JA. Learning from the Cerivastatine experience. *The Lancet* 2001;358:1383-5
5. Maxwell SR, Webb DJ. Cox selective inhibitors. *The Lancet* 2005;365:449-51
6. Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trials results. *The Lancet* 2002;360:406-8
7. Decreto ministeriale del 17 Dicembre 2004 sulla Sperimentazione no profit per il miglioramento della pratica clinica quale parte integrante della assistenza sanitaria. *Gazzetta Ufficiale* n. 43 del 22 febbraio 2005

### **Bibliografia di approfondimento**

- Liberati A (a cura di). *Evidence based medicine tra ragione e passione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2005.
- Marsico G. *La sperimentazione umana. Diritti violati/diritti condivisi*. Roma: Franco Angeli, 2007.
- Spinsanti S. *Chi decide in medicina*. Roma: Zadig, 2004.

