

Cultura e Vita

# ETICA CLINICA E COMITATI ETICI

**Prof. G. Torelli**

**Modena, 2 Aprile 2014**

Oggetto delle nostre riflessioni sarà la “ricerca clinica”, quella che ha come oggetti gli esseri umani, ed in particolare la ricerca tesa ad individuare nuovi comportamenti o farmaci utili a guarire o almeno a migliorare le condizioni dei pazienti.

ca. II sec. a.C.

“Mettici alla prova per dieci giorni dandoci da mangiare legumi e da bere acqua, poi si confrontino alla tua presenza le nostre facce con quelle dei giovani che mangiano le vivande del re; quindi deciderai di fare di noi come avrai constatato”. Egli acconsentì e fece la prova per dieci giorni; terminati questi si vide che le loro facce erano più belle e più floride di quelle di tutti gli altri giovani che mangiavano le vivande del re.

Daniele 1, 12-16

# Da quali elementi concreti è costituito il piano (protocollo) di uno studio di questo tipo?

Interrogativi della ricerca

Background e significato generale

Disegno della ricerca

Soggetti coinvolti nello studio

Variabili

Aspetti statistici

# Interrogativi della ricerca

Sono gli obiettivi del nostro studio, le domande alle quali cerchiamo una risposta.

Queste domande debbono essere in grado di superare il cosiddetto *“So what?” test* e sono genericamente individuate dall'acronimo FINER (feasible, interesting, novel, ethical, relevant)

# Background e significato generale

Serve a porre la ricerca nel **quadro delle conoscenze attuali**

E ad indicare quali le **principali incertezze** che lo studio si propone di risolvere

# Disegno della ricerca

Il disegno dello studio è una scelta impegnativa per raggiungere la migliore significatività del risultato.

Si può scegliere un atteggiamento passivo, e limitarsi a misure sui soggetti in studio (**studio osservazionale**) o applicare una forma di intervento sui soggetti e valutarne i risultati (**trial clinico**)

# Disegno della ricerca

Nel caso di studi osservazionali si può scegliere di seguire un gruppo di soggetti nel tempo (**studi di coorte**) o compiere le osservazioni desiderate in un singolo momento (**studi cross-sectional**). Gli studi di coorte vengono distinti a loro volta in **studi prospettici**, quando l'osservazione comincia al presente e continua nel futuro, o **studi retrospettivi** che considerano le osservazioni compiute in un definito periodo di tempo nel passato. A queste categorie si aggiungono gli **studi caso-controllo**, nei quali i ricercatori comparano un gruppo di soggetti che ha una particolare condizione con un gruppo che ne è privo.

# Disegno della ricerca

Nel caso dei **trials clinici**, che comportano un intervento sui soggetti in studio, il tipo di disegno considerato quello che fornisce le informazioni più corrette è il **trial randomizzato in cieco**, dove due gruppi vengono creati con un procedimento random e l'intervento è compiuto in cieco. Talora questo non è possibile e vengono eseguiti trial non random o non in cieco.

# Soggetti coinvolti nello studio

Questi richiedono due fondamentali scelte: stabilire i critéri di inclusione ed esclusione, e quindi il tipo di soggetti che meglio si prestano a rispondere agli interrogativi della ricerca, e come procedere al reclutamento di un adeguato numero di soggetti da un definito subset

# Variabili

Nel gruppo in osservazione vi sono diverse variabili che possono essere valutate. Quando si osservano le associazioni tra variabili, quelle che intervengono per prime o che, su basi biologiche, hanno le maggiori probabilità di essere causali, sono dette variabili predittive (o variabili **indipendenti**) e le altre variabili di outcome (o variabili **dipendenti**).

Nei trial clinici, che esaminano gli effetti di un intervento, la randomizzazione è utile a minimizzare gli effetti delle variabili confondenti, variabili che associandosi alle altre possono confondere l'interpretazione dei risultati.

# Aspetti statistici

L'uso degli strumenti statistici, anche i più sofisticati, è indispensabile nella conduzione della sperimentazione clinica e comporta diverse condizioni.

Sin dall'inizio ad esempio, negli studi non puramente descrittivi, per stimare la **grandezza richiesta del campione** per poter osservare la differenza attesa fra due gruppi (**power**) è necessario specificare in anticipo una ipotesi.

# Fisiologia della ricerca clinica

Sinora abbiamo considerato quelli che potremmo definire i pezzi del nostro gioco. Ora dovremmo cercare di definire come funziona il nostro gioco e per quale scopo lo vogliamo giocare.

Vogliamo ottenere risultati che permettano di tirare conclusioni su quel che è successo nel campione studiato (validità interna) e su quello che succede nel mondo esterno al nostro campione (validità esterna).

# Fisiologia della ricerca clinica: l'errore

Il problema principale sarà procedere in modo da minimizzare ciò che soprattutto può rendere meno veritiere, o addirittura sbagliate, le nostre conclusioni: l'errore casuale (random error) o quello sistematico (bias).

L'errore è comunque parte inerente di qualunque studio e il nostro punto sarà di evitare che l'errore possa essere abbastanza grande da incidere in modo rilevante sulle nostre conclusioni.

# Etica della ricerca clinica (con esseri umani): i principi

- Il principio guida e forse la sfida di tutta la ricerca con esseri umani è rappresentato dall'

**evitare lo sfruttamento:**

- dove per sfruttamento si deve intendere (con Kant)

**l'usare un essere umano come mezzo e non come fine**

- da cui discende la necessità del rispetto più assoluto della autonomia decisionale attraverso il **consenso**

# Introduzione ai codici etici

- Si dice che tutti i codici etici abbiano una origine **contingente**: nati per uno scandalo, ovvero in risposta a problemi o controversie, per proteggere i partecipanti alla ricerca, i codici non hanno un aspetto onnicomprensivo e sistematico ... sono liste di principi (es. Norimberga)
- I codici regolatori hanno invece, scopi pratici, come aumentare l'efficienza nella registrazione dei farmaci per uso umano (es. GCP)

# Introduzione ai codici etici

- Il Codice di Norimberga (Nuremberg Code) – 1947 – redatto dal Tribunale Militare di Norimberga quindi da giudici americani
- La Dichiarazione di Helsinki – 1964 – redatta dall'World Medical Association
- Il Belmont Report, rilasciato negli USA sotto il National Research Act (1974) nel 1979
- La Convention on Human Rights – Oviedo 1997 – Oviedo – Consiglio d'Europa
- Le Good Clinical Practice – 1996 – International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

# Codice di Norimberga (1947)

- E' il più autorevole e fondante documento che informa tutti i codici etici
- Fu ideato e promulgato dai giudici del **Doctors Trial (1946-47)**, uno dei 12 processi “subsequent” condotti, su spinta statunitense, nell’ambito del processo di Norimberga dell’International Military Tribunal (IMT)
- Assieme alla Dichiarazione Universale dei Diritti dell’Uomo (1948) **segna l’inizio del movimento internazionale per i diritti umani**
- Dei **23 imputati** del Doctors Trial (20 erano medici), 16 furono ritenuti colpevoli e **7 condannati a morte**.
- **I 10 principi** del Codice di Norimberga furono **presentati assieme al verdetto finale**

# CODICE DI NORIMBERGA (1946)

1. Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale. Ciò significa che la persona in questione deve avere capacità legale di dare il consenso, deve essere in grado di esercitare il libero arbitrio senza l'intervento di alcun elemento coercitivo, inganno, costrizione, falsità o altre forme di imposizione o violenza; deve avere sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi della situazione in cui è coinvolto, tali da mettere in posizione di prendere una decisione cosciente e illuminata. Quest'ultima condizione richiede che prima di accettare una decisione affermativa da parte del soggetto dell'esperimento lo si debba portare a conoscenza della natura, della durata e dello scopo dell'esperimento stesso; del metodo e dei mezzi con i quali sarà condotto; di tutte le complicazioni e rischi che si possono aspettare e degli effetti sulla salute o la persona che gli possono derivare dal sottoporsi all'esperimento. Il dovere e la responsabilità di constatare la validità del consenso pesano su chiunque inizia, dirige o è implicato nell'esperimento. È un dovere e una responsabilità che non possono essere impunemente delegati ad altri.

2. L'esperimento dovrà essere tale da fornire risultati utili al bene della società, e non altrimenti ricavabili con mezzi o metodi di studio; la natura dell'esperimento non dovrà essere né casuale né senza scopo.
3. L'esperimento dovrà essere impostato e basato sui risultati della sperimentazione su animali e sulla conoscenza della storia naturale del morbo o di altri problemi allo studio, cosicché risultati antecedenti giustifichino lo svolgersi dell'esperimento.
4. L'esperimento dovrà essere condotto in modo tale da evitare ogni sofferenza o lesione fisica e mentale che non sia necessaria.
5. Non si dovranno condurre esperimenti ove vi sia già a priori ragione di credere che possa sopravvenire la morte o un'infermità invalidante, eccetto forse quegli esperimenti in cui il medico sperimentatore si presta come soggetto.
6. Il grado di rischio da correre non dovrà oltrepassare quello determinato dalla rilevanza umanitaria del problema che l'esperimento dovrebbe risolvere.
7. Si dovrà effettuare una preparazione particolare, e particolare attenzione dovranno essere usate al fine di mettere al riparo il soggetto dell'esperimento da possibilità anche remote di lesione, invalidità o morte.
8. L'esperimento dovrà essere condotto solo da persone scientificamente qualificate. Sarà richiesto il più alto grado di capacità e attenzione in tutte le fasi dell'esperimento a coloro che lo conducono o vi sono comunque coinvolti.
9. Nel corso dell'esperimento il soggetto umano dovrà avere la libera facoltà di porre fine ad esso se ha raggiunto uno stato fisico o mentale per cui gli sembra impossibile continuarlo.
10. Durante l'esperimento lo scienziato responsabile deve essere pronto a interromperlo in qualunque momento se è indotto a credere in buona fede, dopo una ponderata riflessione con tutte le sue facoltà, che la continuazione dell'esperimento comporterebbe probabilmente lesioni, invalidità o morte per il soggetto umano.

# La dichiarazione di Helsinki (1964)

- E' la più nota e la più influente linea-guida etica sulla ricerca medica
- Intitolata “ *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*”
- WMA fu fondata a Parigi nel 1947 contemporaneamente al Doctors Trial di Norimberga, alla istituzione delle Nazioni Unite / ONU, e alla adozione della Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo.

# Dichiarazione di Helsinki

- Bilancia la necessità di generare nuove e utili conoscenze mediche e terapeutiche con il bisogno di proteggere la salute e gli interessi dei partecipanti alla ricerca
- Di fatto per molti eticisti si fa riferimento alla revisione del 1975 (condotta con la leadership delle associazioni mediche scandinave)

# Dichiarazione di Helsinki (1975)

- Preambolo più ampio e leggibile
- Si parla per la prima volta di ricerca biomedica
- Si confrontano i rischi della ricerca relativamente ai rischi dei trattamenti
- Si dice che i progressi medici dipendono dalla ricerca
- Abolisce la parola “sperimentazione” in favore di “ricerca clinica” o “studi clinici”
- Infine si dice che “la preoccupazione per gli interessi dell’individuo deve sempre prevalere sugli interessi della scienza e della società” – che diventerà parte della Introduzione nel 2000

# Dichiarazione di Helsinki (1975)

- Pone più enfasi sugli interessi degli individui che sui medici
- Compare la famosa e controversa ... “tutti i pazienti– inclusi quelli del gruppo di controllo – devono ricevere la miglior terapia disponibile”
- Interesse alla privacy, consenso, rischi e dipendenza dal medico

# Dichiarazione di Helsinki: contenuti più recenti (anni 90)

- NO all'uso del placebo in presenza di trattamenti efficaci
- Pubblicazione dei risultati della ricerca
- Assicurare ai pazienti la prosecuzione della terapia dopo la fine dello studio
- Richiesta che anche nei paesi in via di sviluppo siano offerti gli stessi standard in uso nei paesi più ricchi ...

# CONTINUO AGGIORNAMENTO DELLA DICHIARAZIONE DI HELSINKI SINORA SENZA SOSTANZIALI MODIFICHE

- Helsinki 1964
- Tokyo 1975
- Venice 1983
- Hong Kong 1989
- Somerset West 1996
- Edinburgh 2000
- Washington DC 2002
- Tokyo 2004
- Seoul 2008
- Fortaleza 2013

# Dichiarazione di Helsinki: attuale struttura ( revisione 2013)

Preambolo:	2 punti	
Principi generali:		13 punti
Rischi, Carichi e Benefici:		3 punti
Gruppi ed Individui vulnerabili:	2 punti	
Esigenze Scientifiche e Protocolli di ricerca:	2 punti	
Comitati Etici di Ricerca:	1 punto	
Privacy e Confidenzialità:	1 punto	
Consenso Informato:		8 punti
Uso di Placebo:	1 punto	
Provvedimenti Post-Trial:	1 punto	
Registrazione, Pubblicazione e Diffusione Dei Risultati della Ricerca:	2 punti	
Interventi non Provati nella Pratica Clinica:	1 punto	

In totale **37 punti**

# Il Belmont Report - 1979

A seguito delle controversie sorte negli anni '60 e '70 a proposito di etica della ricerca viene promulgato negli USA il National Research Act (1972) da cui nasce la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research che rilascia –nel 1979 - il

## Belmont Report

che individua i fondamenti della condotta etica in questo settore nei seguenti tre principi:

1. **il rispetto per la persona**
2. **l'obbligo di massimizzare i potenziali benefici**
3. **l'obbligo di assicurare una distribuzione tendenzialmente ugualitaria dei costi e benefici della ricerca**

# Consiglio d'Europa – Oviedo 1997

Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina

38 Articoli che specificano XIV Capitoli che toccano i più diversi temi relativi al titolo della Convenzione

Nel 1996 si riunisce una International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Lo scopo è quello, completamente esplicito, di stabilire regole di comportamento clinico e sperimentale per ottimizzarne il livello qualitativo e al contempo rendere scambiabili le informazioni relative ai nuovi farmaci in Europa, Giappone e Stati Uniti. La ICH stabilisce così le norme per la cosiddetta

## **GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)**

che riguardano i procedimenti concreti che assicurano il miglior livello qualitativo dei risultati.

# GCP - definizioni

GCP “is an international ethical and scientific quality standard for:  
designing,  
conducting,  
recording,  
and reporting  
trials that involve the participation of human subjects.”

Raggiungere questi standards è teso:

- ad assicurare i diritti, la sicurezza e il benessere dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche e
- ad assicurare al contempo che i dati che dalla sperimentazione derivano sono credibili
- “Good Clinical Practice” qui non si riferisce genericamente alla pratica clinica, ma piuttosto alla conduzione della ricerca clinica

# GCP sezione 8: i documenti essenziali

## 8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL

### *8.1 Introduction*

Essential Documents are those documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a trial and the quality of the data produced. These documents serve to demonstrate the compliance of the investigator, sponsor and monitor with the standards of Good Clinical Practice and with all applicable regulatory requirements.

Essential Documents also serve a number of other important purposes. Filing essential documents at the investigator/institution and sponsor sites in a timely manner can greatly assist in the successful management of a trial by the investigator, sponsor and monitor. These documents are also the ones which are usually audited by the sponsor's independent audit function and inspected by the regulatory authority (ies) as part of the process to confirm the validity of the trial conduct and the integrity of data collected.

The minimum list of essential documents which has been developed follows. The various

# GCP: ostacolo o facilitazione?

- Per esempio, la Sezione 8 delle linee guida della ICH-E6 **elenca dozzine di documenti come “essenziali”**.
- Compelling an investigator-initiated, federally funded clinical study to create, maintain, and archive all these documents (or justify an exception for every one) **diverts investigator teams away from science towards administration.**

Come assicurare che la ricerca clinica venga eseguita oggi rispettando le condizioni tecniche richieste dalla GCP e nell'osservanza più stretta dei principi etici sui quali si è stabilito un consenso globale fissato in Conferenze internazionali ?

Una parte della risposta consiste nell'affidare il giudizio ad una parte indipendente non direttamente coinvolta nella ricerca che prenda in considerazione la validità scientifica del disegno dello studio proposto e al contempo i problemi di protezione dei soggetti coinvolti nello studio, con particolare attenzione alla problematica del consenso.

La maggior parte delle linee guida sulla ricerca clinica affidano questo compito a Comitati etici locali e/o a Comitati istituzionali di revisione (Institutional Review Board – IRB). Negli Stati Uniti l'istituzione degli IRB presso alcuni organismi è prevista dalla Legge (National Research Act) del 1974 e da regolamenti della FDA del 1981.

# Institutional Review Board (IRB)

e

## Comitati Etici

Tradizionalmente sorti spontaneamente, come strutture decentralizzate, presso ospedali o centri accademici coinvolti in ricerche su soggetti umani, la composizione di questi gruppi è eterogenea comprendendo soggetti con diverso background: ricercatori, ma anche rappresentanti del pubblico nel senso più lato, esperti in materia bioetica e legale e altri.

Questi gruppi, prima che i ricercatori inizino il loro lavoro, valutano il protocollo di lavoro, il materiale utilizzato per il reclutamento dei partecipanti (per evitare la presenza di contenuti fuorvianti e favorire il reclutamento di soggetti adatti, con un favorevole rapporto rischi-benefici), i moduli per il consenso informato (per assicurarsi che il consenso sia basato su informazioni chiare ed accurate) e curano un controllo periodico di questi elementi.

# Inquadramento normativo dei Comitati Etici nella legislazione italiana

- I testi principali di riferimento sono 4 D.M. del Ministero della Salute:
- **D.M. 15 Luglio 1997** *Recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;*
- **D.M. 18 Marzo 1998** *Linee guida per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici;*
- **D.M. 12 Maggio 2006** *Requisiti minimi per l'istituzione l'organizzazione ed il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali;*
- **D.M. 8 Febbraio 2013** *Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici;*

# Inquadramento normativo dei Comitati Etici nella legislazione italiana

D.M. 15 Luglio 1997

ART.4

Istituzione dei Comitati Etici e Comitati di riferimento

Allegato 1

GCP

D.M. 8 Febbraio 2013

ART. 1 – 6

Definizione e funzioni. Criteri per la  
composizione. Indipendenza.  
Organizzazione. Funzionamento. Aspetti  
economici.

# QUESTIONI APERTE

Nel lungo sforzo per mettere ordine in un campo in cui l'assenza di regole può addirittura condurre alla morte, non abbiamo per caso esagerato, rendendo le regole così numerose, complesse e di difficile realizzazione da rendere le regole stesse possibili cause di danno ai soggetti che vorrebbero proteggere ?

La molteplicità e complessità delle norme prescritte ha forse alzato i costi della ricerca ad un livello tale da rendere l'investimento in questo tipo di ricerca affrontabile solo da chi se ne possa attendere un vantaggio economico pari al rischio, tagliandone così fuori, per esempio, tra gli altri, l'investimento pubblico?

Il sapere e la vita non sono una stabile dimora, ma una strada da percorrere.

Pindaro

