



**SPERIMENTAZIONI:
cosa è utile sapere
prima di “fare la cavia”**

*di Mariagrazia Fasoli
Arrigo Paciello
Cecilia Agnelli
Marco Borghesan*

*Presentazione
Carmelo Scarcella*

Autori

Mariagrazia Fasoli

Specialista in Farmacologia Clinica

Arrigo Paciello

Dirigente Farmacista, ASL Brescia

Cecilia Agnelli

Dirigente Medico ASL Brescia, Responsabile U.O. SERT Orzinuovi

Marco Borghesan

Dirigente Medico ASL Brescia Specialista in Tossicologia Medica

Presentazione

Carmelo Scarcella

Direttore Generale dell' ASL Brescia,

Specialista in Igiene e Medicina Preventiva, Psichiatria,

Aggiornato a novembre 2015.

*La fotocopiatura è consentita agli operatori sanitari che intendano servirsene per i loro pazienti.
La riproduzione per altri usi deve essere autorizzata per iscritto da ASL Brescia.*

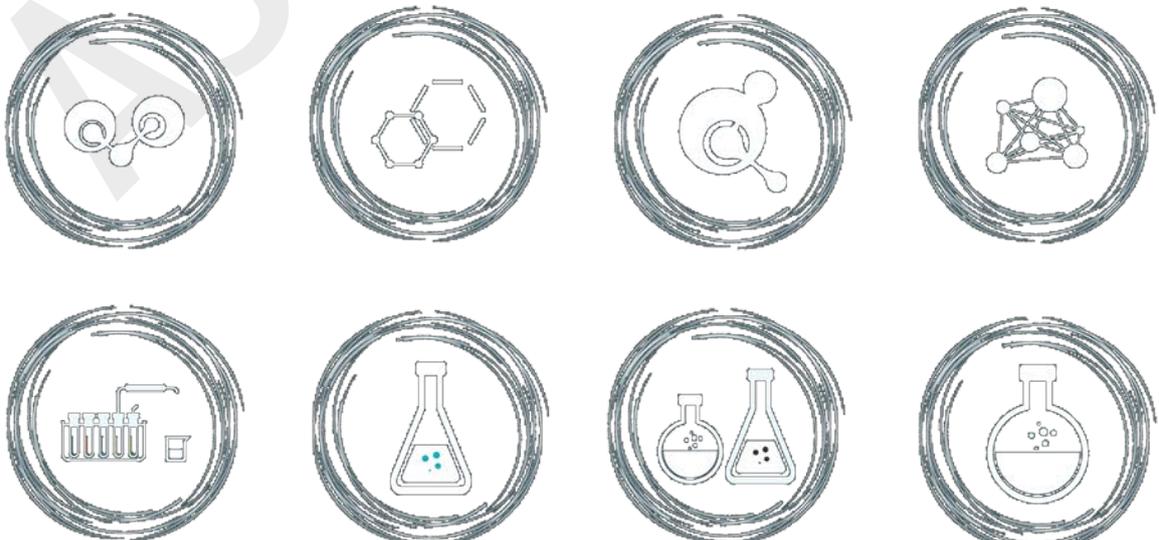
Nell'ultimo secolo il miglioramento delle condizioni di vita, la diffusione delle norme igieniche e i progressi della medicina hanno portato gli abitanti del nostro continente a raggiungere livelli di salute e longevità prima impensabili. Questi successi, in buona parte attribuibili, oltre che al progresso economico, anche all'applicazione del metodo scientifico ai problemi sanitari, sembrano però paradossalmente associati ad una riduzione, e non ad un aumento, della fiducia dei cittadini nei loro medici e nei nostri sistemi sanitari. Oggi la malattia e la disabilità sembrano fare, se possibile, ancora più paura che in passato e, soprattutto, vengono spesso percepite come anomalie inaccettabili. Questo atteggiamento se, da un lato, è alla base del costante appoggio, spesso anche economico, dell'opinione pubblica alla ricerca medica può a volte avere effetti controproducenti. Di fronte a situazioni particolarmente difficili alcune persone possono essere indotte a cercare soluzioni ai propri problemi di salute basate più su suggestioni che su solide prove. Così assistiamo a situazioni in cui pazienti con gravi malattie, per le quali, purtroppo, non esistono ancora cure risolutive rifiutano, com'è loro diritto, l'incertezza di una sperimentazione clinica condotta secondo i rigorosi criteri della sperimentazione scientifica ma si espongono poi a rischi e danni economici ingiustificati perché cadono vittime di chi promette risultati miracolosi in base ad "esperienze", proposte più o meno in buona fede.

Con questo opuscolo ASL Brescia, nell'ambito dei suoi compiti istituzionali di educazione alla salute, intende fornire, in primo luogo ai cittadini a cui viene proposto di partecipare ad una sperimentazione, ma anche a tutti coloro che siano interessati all'argomento, una sintetica illustrazione dei principi etici e delle basi scientifiche su cui si basa la ricerca medica, i riferimenti normativi che il nostro ordinamento prevede a tutela dei pazienti e le altre informazioni utili per decisioni e valutazioni consapevoli.

*Carmelo Scarcella
Direttore Generale ASL di Brescia*

Cure, terapie, medicina

Da sempre le persone che ritengono di essere ammalate cercano dei rimedi al loro disagio. A volte questi rimedi consistono semplicemente nel riposare di più, oppure nel cambiare la propria dieta o nell'utilizzare agenti fisici, come quando ci si mette a letto con una borsa d'acqua calda o si applica del ghiaccio per allontanare il mal di testa. Altre volte si ricorre a riti collettivi, come quando ci s'immerge in acque miracolose o si recitano giaculatorie a santa Lucia per le malattie degli occhi. Molte persone hanno anche i loro riti particolari con i quali affrontano i propri acciacchi e che consigliano agli amici. Anche alle piante, agli animali o a certi individui vengono spesso attribuite proprietà risananti. Tutte queste cure possono effettivamente farci sentire meglio e, forse, guarirci. Ma non sono terapie. Generalmente, infatti, viene chiamata terapia solo la cura consigliata o prescritta da un medico che, basandosi sui suoi studi e sulla sua conoscenza professionale, abbia identificato la malattia di cui soffre il paziente (cioè abbia fatto una diagnosi), abbia fatto delle previsioni sulla sua evoluzione (cioè abbia emesso una prognosi) e abbia identificato i provvedimenti necessari per favorire la guarigione o per ridurre la sintomatologia. Per secoli i medici hanno curato tutte le malattie ricorrendo a teorie che assomigliavano molto a sistemi filosofici: la malattia e il rimedio venivano descritti e spiegati nel quadro di un'idea complessiva della persona e anche della natura. A differenza di maghi, streghe, guaritori, esorcisti e santoni, però, i medici non davano le loro interpretazioni e i loro consigli sulla base di dogmi, di rivelazioni o di particolari "poteri" personali ma in base a ragionamenti e abilità che potevano essere imparati, discussi e migliorati. I medici, quindi, respinsero l'idea, diffusa nella maggior parte delle culture primitive, che chi si ammala sia invisibile agli dei per qualche colpa inconfessabile o vittima di un maleficio di cui qualcuno è colpevole. Considerarono invece la malattia, così come la morte, una sventura dovuta a cause naturali che dovevano essere capite e conosciute per essere contrastate. Questo atteggiamento "laico", presente fin dall'antichità in tutte le università e scuole di medicina arabe ed europee, ha rappresentato la base per lo sviluppo della medicina sperimentale.



La medicina sperimentale

"Nulla è che più ci inganni che il nostro giudizio": queste parole di Leonardo da Vinci ben descrivono il problema da cui è nata la scienza moderna. I migliori ragionamenti delle migliori intelligenze hanno molto spesso condotto a conclusioni che poi sono state smentite dai fatti, come dimostrano tutte le filosofie elaborate, e poi abbandonate, nel corso dei secoli. Persino la cosiddetta "pratica", che, come dice il proverbio, varrebbe più della grammatica, non ci mette al riparo da colossali inganni. Basti pensare che, su questa base, ognuno di noi potrebbe giurare che la terra è piatta e perfettamente ferma e il sole si muove in continuazione; che oltre le nostre spiagge c'è solo un mare perfettamente circolare; che la luna è un corpo luminoso ed è molto più grande di una stella. La soluzione al problema di Leonardo venne proposta da Galileo Galilei nel secolo diciassettesimo attraverso l'elaborazione del metodo sperimentale. Il metodo sperimentale non è altro che un ragionamento attraverso il quale si sottopongono le idee al controllo dei fatti. Ciò si ottiene attraverso esperimenti che devono essere ripetibili da chiunque e i cui risultati devono essere descritti e misurati in termini matematici. Un esperimento, insomma, è un'esperienza condotta in modo che gli esiti siano indipendenti dalle opinioni di chi l'ha programmata.

L'applicazione di questi principi portò ad un'enorme accelerazione dello sviluppo scientifico, influì su tutti gli ambiti del sapere e diede un impulso fondamentale alla libertà di pensiero. Per la prima volta dopo molti secoli, infatti, veniva messo in discussione il principio d'autorità che fino allora aveva governato la trasmissione delle conoscenze: non si cercava più la verità nelle parole di qualche vecchio libro (*"è scritto che ..."*) o nelle scelte della maggioranza (*"tutti hanno sempre fatto così"*) ma si verificavano tutte le ipotesi, senza pregiudizi e senza paura di contraddire le proprie o le altrui convinzioni. Fu Claude Bernard, professore di fisiologia a Parigi, che, nel 1865, portò definitivamente anche l'arte medica nell'area scientifica pubblicando un libro intitolato: *"Introduzione allo studio della medicina sperimentale"*. L'applicazione del controllo scientifico portò grandi progressi distruggendo però molte illusioni: si scoprì, per esempio, che molti farmaci ritenuti efficaci perché, dopo averli assunti, i pazienti credevano di sentirsi meglio, erano in realtà inutili o nocivi. Ancora nel 1836, durante l'epidemia di colera che uccise 1600 dei 31.000 Bresciani, gli ammalati che potevano permetterselo venivano curati con purganti e salassi, senza che né gli interessati né i loro medici si rendessero conto di quanto ciò aumentasse il rischio di morte. Ma come potevano i nostri antichi colleghi e i loro pazienti sbagliarsi fino a questo punto? Si insegna da secoli nelle Università che "la prima medicina è il medico" intendendo dire che, per una persona malata gravemente, il solo fatto di sentirsi curata da qualcuno in cui crede può essere sufficiente a produrre l'impressione di stare meglio e, a volte, anche un miglioramento reale. Il nostro cervello, infatti, non è certo inferiore alle piante e agli animali, da cui ricaviamo i farmaci più potenti, nell'indurre e controllare la produzione di centinaia di composti chimici, capaci di influire sul funzionamento del nostro organismo. Inoltre, per qualunque malattia, comprese quelle gravissime, si verificano in genere un certo numero di guarigioni spontanee o, almeno, dei miglioramenti temporanei, che gli interessati tendono ad attribuire a qualunque provvedimento abbia preceduto l'esito

positivo. Non è raro nemmeno che la cosiddetta guarigione corrisponda semplicemente ad una diagnosi iniziale sbagliata: ad un certo punto, si scopre che una certa malattia non c'è più semplicemente perché non c'era mai stata. Tutti questi eventi associati, ma non provocati direttamente, alla somministrazione di un farmaco vengono chiamati "effetto placebo". La sperimentazione farmacologica ha l'obiettivo di "dare a ciascuno il suo" cioè di distinguere esattamente gli effetti specifici del farmaco dall'effetto placebo.

Come nasce un farmaco

I farmaci che oggi utilizziamo derivano in buona parte da sostanze d'origine vegetale o animale o sono stati elaborati a partire da esse. Per molti decenni il lavoro dei farmacologi è consistito nel capire quali fossero i principi ad attività terapeutica, contenuti in estratti, tinture, pozioni o infusi, per produrli in grandi quantità, a costi più bassi, con dosaggi precisi, senza impurità in modo da rendere prevedibili sia gli effetti terapeutici sia gli effetti collaterali. Per trovare nuovi farmaci, inoltre, si sperimentavano in serie su piccoli animali da laboratorio, migliaia di composti di sintesi o di estratti di piante, procedendo per tentativi ed errori e sperando di avere fortuna. Oggi non è più così. Grazie ai progressi della farmacologia di base, conosciamo, infatti, sempre meglio i meccanismi che sono alla base delle reazioni fisiologiche e delle malattie. I nuovi farmaci non sono più solo "scoperte" ma anche "invenzioni" cioè vengono progettati per produrre determinate azioni su determinati bersagli, proprio come un ingegnere progetta una macchina. E' la ricerca pre-clinica: il candidato farmaco, dopo essere stato selezionato fra migliaia di composti con attività simile ("hits") attraverso procedure apposite ("lead selection") viene "ottimizzato" attraverso opportune modifiche che, in base alle conoscenze già disponibili, si pensa possano migliorarne la specificità e ridurre la tossicità. La sostanza così ottenuta viene poi sperimentata su almeno due specie animali per individuarne gli eventuali effetti tossici acuti e cronici, gli effetti sul patrimonio genetico (genotossicità), sulla riproduzione e, in alcuni casi (soprattutto per i farmaci destinati a curare malattie croniche) sulla cancerogenicità secondo quanto previsto dalle Linee Guida della International Conference on Harmonization (ICH: Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione) note come ICH M3. Tutta la ricerca sulla terapia dell'infezione da virus HIV, per esempio, è stata condotta in questo modo: ad ogni progresso sulla conoscenza del virus ha corrisposto la messa a punto di "armi" antivirali specifiche che poi sono state sperimentate secondo le regole classiche.

Le regole scientifiche della sperimentazione farmacologica

In qualunque modo si sia giunti a pensare che un determinato composto o una determinata procedura (si pensi, per esempio, a nuove tecniche chirurgiche o alla radioterapia) possano avere effetti positivi su una malattia, per verificare la nostra ipotesi, occorre arrivare ad uno studio controllato. Questo significa che è necessario confrontare l'andamento del parametro che si vuole modificare (per esempio: la febbre, se stiamo

studiando un antiinfiammatorio) in due gruppi di persone, con caratteristiche analoghe, tra i quali l'unica differenza significativa sia costituita dall'assunzione del principio attivo o dall'applicazione della procedura in esame. Le regole scientifiche fondamentali a cui devono ispirarsi queste valutazioni vanno sotto il nome di GCP (Good Clinical Practice cioè "Buona Pratica Clinica"). Ad esse si ispirano le normative nazionali ed internazionali che stabiliscono tassativamente cosa deve essere fatto per arrivare ad affermare che un farmaco o un trattamento non farmacologico è efficace ed ha una tossicità accettabile. I "passi" a cui occorre attenersi prevedono dopo la fase pre-clinica, un percorso clinico in quattro fasi.

Fase I - Si sperimenta su un piccolo numero di volontari sani allo scopo di studiare la farmacocinetica (cioè il modo in cui il farmaco viene assorbito, modificato ed eliminato dall'organismo umano) e, quando possibile, la farmacodinamica (cioè il meccanismo con cui il farmaco agisce sul suo bersaglio all'interno del nostro organismo). In particolare, l'obiettivo principale della Fase I è quello di determinare la Massima Dose Tollerata (MTD) e quindi la massima dose raccomandata per la successiva Fase II. In alcune aree terapeutiche come l'oncologia (studio dei tumori) e, sempre, in campo chirurgico, gli studi di Fase I, per evidenti motivi etici, vengono effettuati direttamente su pazienti ("First in human"), solitamente in fase avanzata di malattia.

Fase II - Si sperimenta su un numero limitato di pazienti affetti dalla malattia che si vuole curare, in un contesto terapeutico esplorativo. L'obiettivo è quello di capire, prima di arrivare alla più impegnativa Fase III, se il farmaco è effettivamente utilizzabile nella categoria di pazienti prescelta attraverso il cosiddetto studio pilota ("proof of concept"). In questa fase viene anche studiata la relazione dose-risposta per decidere a quali dosi possono essere correlati gli effetti terapeutici.

Fase III - Si sperimenta su un numero di pazienti più elevato e con caratteristiche più simili a quelle della popolazione che utilizzerà il farmaco una volta immesso in commercio, per verificarne l'efficacia. Il cosiddetto disegno sperimentale di questi studi può variare in base alle caratteristiche dei pazienti, dei farmaci già disponibili e della malattia. Può prevedere, per esempio, che il nuovo farmaco venga confrontato con un placebo (cioè con un farmaco finto) oppure con il trattamento standard di quella malattia. Il gruppo di controllo può essere costituito sorteggiando i pazienti da assegnare ai due trattamenti oppure, se si tratta di rare malattie croniche, anche sorteggiando l'ordine dei trattamenti in ogni paziente o persino, se si tratta di malattie acute sicuramente mortali, usando come controllo i casi storici. In tutti i casi è necessario però che la valutazione venga fatta su parametri precisi e misurabili, di regola in doppio cieco: né i pazienti né i medici curanti che rileveranno i dati, cioè, devono sapere chi è stato trattato con il nuovo farmaco e chi con il trattamento di controllo. Questo per evitare che anziché misurare gli effetti farmacologici del nuovo composto si misurino gli effetti aspecifici che abbiamo descritto all'inizio. Si è infatti constatato che questo accorgimento è indispensabile per evitare che le aspettative di terapeuti e malati influenzino i risultati facendo prendere lucciole per lanterne. E' per questo che le autorità regolatorie (cioè le agenzie governative che in un paese o, per

l'Europa, in un gruppo di paesi autorizzano l'uso dei nuovi farmaci) prendono le proprie decisioni in merito all'immissione in commercio solo sulla base dei risultati degli studi di Fase III.

Fase IV - Dopo che un farmaco è risultato efficace e non tossico nel corso delle prime fasi sperimentali, è in realtà stato "provato" solo su alcune migliaia di persone che, come si è detto, devono essere necessariamente selezionate. Per esempio, chi si sottopone ad una sperimentazione di fase 2 può trovarsi in uno stadio molto avanzato di malattia (tanto da non rispondere a farmaci già noti). Al contrario i pazienti selezionati per la fase III sono scelti spesso perché hanno quell'unico problema e quindi sono più adatti ad identificare subito l'effetto terapeutico della sostanza. Nella realtà, invece, le persone che hanno bisogno di cure presentano spesso più di un problema medico, hanno comportamenti, abitudini alimentari e stili di vita molto diversi, sono di età, genere e origine etnica differente e assumono diversi altri farmaci. Inoltre una reazione indesiderata rara (per esempio un caso su 10.000) può non essersi mai presentata sui primi 3 o 4 mila pazienti trattati. Ma se i potenziali utilizzatori del farmaco sono alcune centinaia di milioni di persone questo potrebbe essere un grave problema di salute pubblica. E' anche possibile che, trattando persone con diverse malattie si scoprano altri effetti terapeutici a cui prima non si era pensato. Perciò gli studi sui farmaci si può dire non finiscano mai. Tutto quello che si studia dopo l'immissione in commercio fa parte della cosiddetta fase IV.



Come si progetta uno studio

Come si è detto, per ridurre al minimo i rischi e portare al massimo i vantaggi, le caratteristiche degli studi ("trials") devono variare in base alle caratteristiche dei pazienti, dei farmaci o delle procedure terapeutiche già disponibili e della malattia. Nelle prime tre fasi della sperimentazione si utilizzano necessariamente i cosiddetti studi sperimentali in cui si espone il paziente (o il volontario sano) alla nuova terapia. Nella fase IV invece prevalgono gli studi cosiddetti osservazionali in cui i pazienti vengono trattati "come al solito" ("as usual") ma vengono messi sotto controllo in maniera sistematica gli aspetti che interessa studiare. Riassumiamo di seguito i principali "disegni" utilizzati per le due categorie di studi.

Studi sperimentali

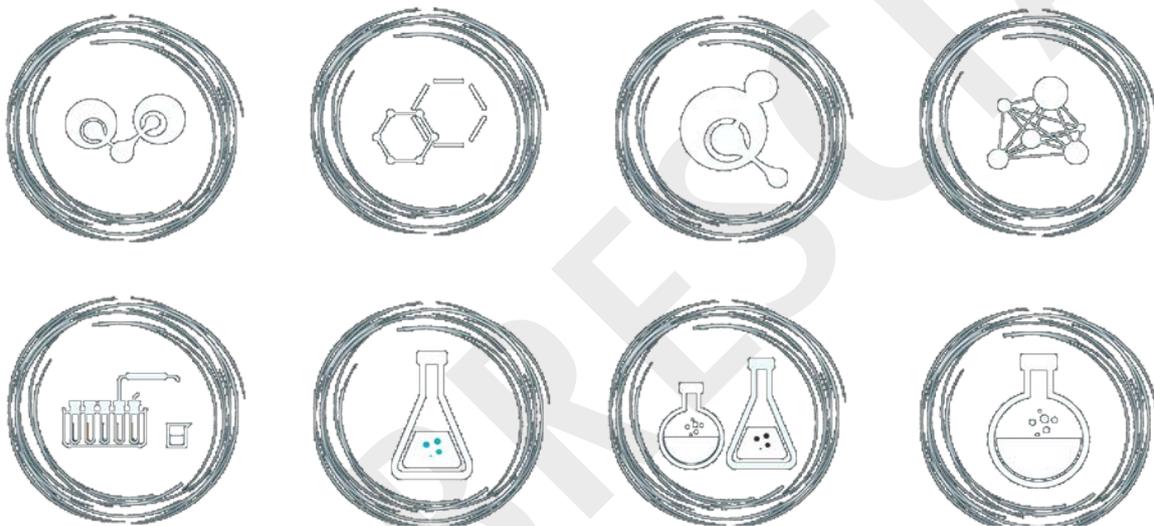
Sono studi interventistici che confrontano gli effetti di un nuovo trattamento rispetto ad altre condizioni, per esempio il trattamento con placebo o il trattamento già disponibile. Possono essere condotti a scopo terapeutico (trials terapeutici) per valutare l'eventuale azione positiva su una determinata malattia o disturbo oppure, a scopo preventivo, per valutare la capacità di un farmaco/trattamento/intervento di prevenire la malattia in persone sane. È importante, sia per i ricercatori sia per chi si presta alla sperimentazione, distinguere molto bene i due obiettivi. La convenienza a sottoporsi ad uno studio, infatti, deriva da un confronto tra i possibili rischi e i possibili benefici. È quindi molto diversa la situazione di chi ha già una malattia in atto (il danno è certo, lo studio comporta possibili rischi e possibili vantaggi) da chi è solo stato inserito in un gruppo "a rischio" (il danno è solo ipotetico e lo studio aggiunge possibili rischi oltre che possibile riduzione della probabilità di contrarre la malattia). Per quanto riguarda i trials terapeutici il disegno sperimentale che si è dimostrato più adatto ad individuare l'effetto specifico del farmaco studiato è il cosiddetto studio controllato randomizzato (Randomized Clinical Trial, RCT): un gruppo di persone il più omogeneo possibile viene diviso casualmente in due sottogruppi, uno trattato con la terapia in esame e l'altro con il placebo (se non esistono terapie efficaci) o con la terapia usuale. Per evitare interpretazioni distorte, quando è possibile (e non lo è, per esempio, nel caso di tecniche chirurgiche), né il medico né il paziente sanno chi assume il nuovo farmaco e chi il trattamento di controllo (doppio cieco). Esistono anche altri modelli sperimentali che possono essere utilizzati per particolari esigenze, come quando si vuol ridurre al minimo il numero dei soggetti partecipanti e il tipo di malattia lo consente: il disegno "cross-over", ad esempio, prevede che non si sorteggi il tipo di trattamento ma l'ordine dei trattamenti. Tutti i partecipanti, cioè, ricevono, in diversa e casuale successione, o il farmaco o il trattamento alternativo in modo che ciascuno faccia da controllo a se stesso. Naturalmente questo metodo può funzionare per una malattia cronica, come l'artrite reumatoide ma non per esempio per una malattia infettiva dove si valuta il numero dei guariti e non la riduzione dei sintomi. Molto diversi sono invece i disegni sperimentali di tipo preventivo e non solo perché, in questi casi, la prudenza del ricercatore dovrebbe, di regola, essere molto maggiore. Questi studi vengono condotti su molte persone sane che per qualche motivo si ritiene potrebbero sviluppare una certa malattia entro il termine, di solito abbastanza breve, previsto per la conclusione

dello studio. Si distinguono in trials "sul campo" e trials "di comunità". I primi comportano il trattamento diretto, previo consenso di ciascun interessato, di gruppi di soggetti abbastanza numerosi da poter rilevare la differenza nel numero di successive diagnosi (esempio: campagne vaccinali, trattamenti profilattici). I secondi invece non prevedono un coinvolgimento diretto, ma mettono sotto controllo interventi che mirano a modificare l'esposizione a fattori di rischio o i fattori protettivi (ad es. rimozione dei depositi di amianto o fluorazione delle acque)

Studi osservazionali

Gli studi osservazionali servono a individuare l'associazione tra due eventi (come, per esempio, l'esposizione ad una terapia farmacologica o ad una procedura diagnostica ed un effetto terapeutico o tossico) senza nulla cambiare nei trattamenti o condizioni usuali. Il disegno più semplice è il cosiddetto studio "trasversale" in cui la situazione viene, per così dire, "fotografata" in un determinato momento. Si può per esempio confrontare la frequenza di malformazioni alla nascita nei bambini nati da madri trentenni o quarantenni. Più raffinato (e più complicato) è invece lo studio "longitudinale" che prende in considerazione quanto avviene in un dato periodo di tempo. Posto che le madri quarantenni hanno più frequentemente figli malformati rispetto alle trentenni, potremmo decidere di verificare se quelle tra loro che hanno avuto i figli sani nei precedenti dieci anni sono state più o meno esposte, per esempio al fumo di sigaretta (studio retrospettivo). Oppure potremmo decidere di seguire per 10 anni un gruppo di trentenni per vedere se l'abitudine al fumo si correlerà o no alla frequenza di nati malformati (studio prospettico). Senza entrare in particolari reperibili nei testi di farmacologia, e che possono essere chiesti a chi propone la partecipazione all'eventuale studio, è importante tener presente che, contrariamente a quanto a volte si legge sulla stampa non specializzata, l'associazione di due fattori non dice nulla su un eventuale rapporto causa-effetto. Per fare un esempio, se andassimo a vedere quante persone indossavano (studio retrospettivo) i pantaloni nel momento in cui sono state soccorse per un infarto cardiaco e quante invece indossavano la gonna potremmo dedurre che le gonne "prevengono" l'infarto. Non sarebbe però una conclusione molto corretta perché questa associazione va interpretata alla luce del fatto che l'infarto è molte volte più frequente nei maschi, i quali in Italia portano sempre i pantaloni. Se ci venisse voglia di controllare il risultato con uno studio prospettico e seguissimo per anni le persone che portano pantaloni confrontandole con quelle che portano gonne potremmo trovare dei risultati diversi se, per esempio, ad un certo punto la moda femminile cambiasse (come è avvenuto) e molte donne si mettessero spesso i pantaloni (studio prospettico). Ma per avere dei risultati veramente più affidabili dovremmo chiedere a due gruppi di persone di indossare, a caso e per alcuni anni solo gonne o solo pantaloni: solo così scopriremmo che l'abbigliamento e l'infarto c'entrano poco. Anche il sesso maschile (che probabilmente troveremmo confermato come fattore di rischio anche in uno studio prospettico) potrebbe non essere così importante se, per esempio, risultasse che ci sono molti più fumatori tra gli uomini che tra le donne e che gli uomini non fumatori hanno un rischio analogo a quello delle donne non fumatrici. Le

conclusioni di questi studi vengono spesso riassunte con due indicatori chiamati Odds Ratio (OR, negli studi retrospettivi) e Rischio Relativo (RR, negli studi prospettivi) che rappresentano la probabilità di trovare la malattia in soggetti appartenenti ad un certo gruppo rispetto alla probabilità del gruppo di controllo. Per esempio un OR rispettivamente di 0,50, 1 e 1,80 indica che, per ogni 100 casi rilevati nei gruppi di controllo, tra i soggetti in studio se ne sono rilevati 50, 100 e 180. Come si è detto per il caso dei pantaloni associati all'infarto, però, per stabilire un rapporto certo di causa effetto occorre, in genere, effettuare uno studio prospettico ed analizzare i dati con particolari tecniche statistiche (come l'analisi multivariata). A volte nemmeno questo basta ed è quindi indispensabile uno studio sperimentale.



Publicità dei risultati, end point surrogati ed altre trappole: attenti alle bufale

La proposta di sottoporsi ad uno studio sperimentale o osservazionale dovrebbe sempre provenire da un medico in grado di spiegare agli interessati anche gli obiettivi scientifici della ricerca e la metodologia utilizzata. Ciò non è sempre facile perché, come si è visto, non è facile nemmeno scoprire cosa ci fa veramente bene, cosa non ci fa nulla e cosa potrebbe farci male senza che le conclusioni siano influenzate da una serie di fattori che ci allontanano dalla comprensione di quello che effettivamente succede. Anche in uno studio perfettamente condotto, infatti, c'è quasi sempre una certa possibilità che i risultati siano dovuti al caso. Contrariamente a quanto si potrebbe credere, perciò, i ricercatori seri e onesti tendono a fornire poche certezze e molte spiegazioni. Espressioni come "è scientificamente dimostrato" pronunciate con tono perentorio o promesse di risultati rivoluzionari dovrebbero invece sempre mettere in guardia sulla affidabilità dell'interlocutore. La scienza, infatti, a differenza dei dogmi religiosi, delle disposizioni di legge, dei principi morali o anche delle scelte personali per chi le ha operate, non ha nulla

di assoluto e persino le dimostrazioni matematiche sono valide solo all'interno dell'ipotesi da cui partono. Che, appunto, è ipotetica. In ogni studio serio, quindi, il ricercatore responsabile tiene conto di tutto quello che è stato pubblicato prima sullo stesso argomento e propone la sua ricerca o per confermare/sconfermare le conoscenze già presenti o per verificare qualcosa di nuovo, ma ben definito e misurabile, impegnandosi alla pubblicazione dei risultati, quali che siano. Quest'ultimo punto è molto importante perché, in genere, qualsiasi esito presenta una certa probabilità di essere dovuto al caso. Questa probabilità deve essere ragionevolmente piccola perché le conclusioni positive siano accettabili. Ciò però non basta. Lo studio deve essere ripetibile ed i risultati devono poter essere confermati attraverso una revisione sistematica (systematic review) e una analisi dei dati aggregati di tutte le ricerche effettuate (meta-analisi). Se però gli studi con esiti sgraditi non vengono pubblicati è probabile che le conclusioni risultino falsate. Ciò purtroppo è avvenuto in non pochi casi che sono stati anche al centro di gravi scandali ed hanno prodotto un movimento internazionale, prima in ambito scientifico e poi anche a livello di opinione pubblica, per la pubblicità di tutti gli studi. In seguito a ciò, dal 2014, l'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicine Agency, EMA) ha reso accessibili tutti gli studi presentati dalle aziende per l'autorizzazione al commercio. Nessuna legge, però, impone di pubblicare quelli svolti per altri scopi. E' quindi utile chiedere al medico proponente informazioni su questo punto. Un altro problema che può alterare la valutazione dell'utilità e della tossicità di una terapia è l'utilizzo dei cosiddetti "end point surrogati" che sono "sostituti" del vero evento che si vuol misurare, proposti allo scopo di ridurre la durata o la complessità della sperimentazione. Per dimostrare che un certo trattamento, o magari una certa dieta, riducono i casi di infarto, per esempio, occorre trattare centinaia di persone per molti anni. Se invece si parte dal presupposto che l'incidenza di infarto sia correlata, come in effetti è, ad elevati livelli di colesterolo nel sangue, basteranno poche settimane e poche decine di soggetti per dimostrare che il nostro farmaco li abbassa. Purtroppo in clinica ciò che sembra ragionevole non è sempre vero ed è per questo motivo che è necessaria la sperimentazione. Ce lo dimostra proprio il caso di farmaci dimostratamente attivi su end point surrogati come il clofibrato (che abbassa il colesterolo), la flecainide (che riduce la tachicardie ventricolari) o il milrinone (che migliora la funzionalità cardiaca) ma che, sfortunatamente, sono risultati associati ad un aumento della mortalità. Qualsiasi studio riguardante la prevenzione, la diagnosi precoce o la terapia dovrebbe quindi sempre prevedere anche la rilevazione di end point veri, cioè di ciò che è veramente rilevante per il paziente: incidenza o guarigione della malattia, riduzione o scomparsa dei sintomi disturbanti, aumento della speranza di vita. Quest'ultimo punto è particolarmente importante quando si propongono trattamenti che danno vantaggi a lungo termine su persone molto anziane (che, per motivi biologici, non avranno il tempo per vedere effetti che richiedono molti anni) o si valutano per la durata di alcuni mesi trattamenti per condizioni croniche non gravi (o, addirittura, fisiologiche, come la menopausa) in persone troppo giovani (che potrebbero invece avere tutto il tempo di sviluppare danni da farmaci a distanza di anni). A questo proposito, particolare attenzione dovrebbe essere posta nel valutare l'opportunità di partecipare a studi sulla prevenzione come per esempio gli screening (test che vengono fatti in assenza di sintomi per identificare precocemente certe malattie o certi fattori di rischio) e le vaccinazioni. Il cittadino infatti tende a pensare che questi interventi, in ogni caso, male non facciano.

Non solo, però, alcuni di questi interventi possono avere effetti collaterali imprevisti ma è possibile che portino ad un eccesso di diagnosi (falsi positivi) con conseguenti terapie inutili o addirittura rischiose. Sarebbe quindi consigliabile informarsi sulla eventuale esistenza di conflitti di interesse da parte di chi finanzia la ricerca: se è il produttore del farmaco, del vaccino o del kit diagnostico o se questa informazione non viene fornita è ragionevole consultarsi con un medico indipendente prima di dare la propria adesione.

Le regole deontologiche nella sperimentazione di farmaci

La sperimentazione sull'uomo, ma anche quella sugli animali, deve rispondere a vincoli che non sono solo di carattere scientifico ma anche di carattere etico. E' successo molto spesso, e succede ancora, che interessi militari, politici, economici, e non considerazioni di carattere umanitario, siano stati il motore dei finanziamenti per la ricerca. Non solo nei regimi autoritari del passato, ma anche in molti paesi occidentali, in anni recenti, è successo che, nel pieno rispetto delle leggi in quel momento vigenti, si sperimentassero farmaci su detenuti, militari, pazienti psichiatrici, tossicodipendenti, minorati mentali esponendoli a rischi inaccettabili, anche senza il loro consenso o addirittura contro la loro volontà. Per questo motivo, l'Associazione Medica Mondiale approvò nel 1964 a Helsinki la "Dichiarazione sulle Ricerche Biomediche" contenente le norme deontologiche riguardanti la sperimentazione. Quella dichiarazione è stata più volte aggiornata e l'ultima revisione è stata pubblicata nel 2014. A questa dichiarazione, che si basa sulla deontologia medica, si sono adeguate le normative degli stati Europei ma non sempre quelle di altri paesi, anche avanzati, come, ad esempio, gli Stati Uniti. La deontologia può essere considerata la moralità delle professioni: si tratta dell'insieme delle regole di correttezza che un gruppo professionale si dà, anche indipendentemente dalle leggi dello Stato. Il Codice Italiano di Deontologia Medica, versione 2014, consultabile da chiunque nelle sedi o sui siti internet degli Ordini dei Medici, si occupa delle terapie sperimentali agli articoli 47, 48, 49 e 50 e stabilisce, tra l'altro, che la sperimentazione:

- può essere fatta solo con il consenso scritto e libero del paziente, debitamente informato sugli obiettivi, sui metodi, sui benefici previsti, sui rischi potenziali e sul suo diritto di ritirarsi in qualsiasi momento;
- è vietata, se non a scopo preventivo o terapeutico, su minori, interdetti e posti in amministrazione di sostegno, che hanno comunque diritto ad essere informati anche se il consenso è espresso dal legale rappresentante;
- può essere attuata solo dopo aver ricevuto l'assenso di un comitato etico indipendente;

- può essere inserita in trattamenti diagnostici o terapeutici solo in quanto utile per i cittadini interessati;
- sull'animale può essere condotta solo se indispensabile, con metodi e mezzi volti a evitare ogni sofferenza e con il preventivo assenso di un comitato etico.

Sottolineando che a differenza di quanto avviene in altri paesi, in Italia l'iscrizione all'Ordine dei Medici è obbligatoria per esercitare la professione. Quindi la violazione di una norma deontologica, che può portare anche alla sospensione dall'Ordine, non è solo una questione privata ma lede un interesse generale riconosciuto dallo Stato. Peraltro, qualora si verificasse un conflitto tra una norma deontologica e qualunque altra norma il medico ha l'obbligo di chiedere l'intervento dell'Ordine astenendosi da atti contrari all'etica della professione, anche se fossero imposti da una legge o da un'autorità pubblica.

Riferimenti Normativi

- Nell'Unione Europea (UE), di cui l'Italia è parte, il principale riferimento normativo in materia di sperimentazione clinica è stato, fino al momento in cui scriviamo, la Direttiva 2001/20/CE, detta anche "Clinical Trials Directive". Questo provvedimento dava le indicazioni necessarie per ravvicinare leggi, regolamenti e disposizioni amministrative degli stati membri all'applicazione delle norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice o GCP) nella sperimentazione. In Italia tale Direttiva è stata recepita con il Decreto Legislativo (D. Lgs.) 211/2003. La Direttiva 2001/20/CE aveva lo scopo di uniformare, a livello europeo, aspetti importanti della buona pratica clinica, come:
 - la sperimentazione su minori e su adulti incapaci di dare il proprio consenso informato;
 - le procedure e le competenze dei Comitati Etici;
 - le modalità di presentazione delle domande di autorizzazione all'Autorità Competente (in Italia l'Agenzia Italiana per il Farmaco o AIFA) e di parere al Comitato Etico;
 - la conduzione delle sperimentazioni cliniche;
 - la fabbricazione e l'importazione dei medicinali in fase di sperimentazione.

Purtroppo la Direttiva è stata attuata in maniera molto diversa nei diversi Stati membri dell'UE, tanto che tuttora permangono importanti differenze nell'applicazione di molti principi GCP. Inoltre, la Direttiva è stata criticata, soprattutto a livello universitario e da parte di chi svolge ricerca no-profit, per i vincoli in materia di polizze assicurative, anche relativamente a studi clinici (trials) condotti con medicinali già in possesso di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Per superare questa persistente disomogeneità fra Stati Membri si è perciò pensato di introdurre un approccio alla valutazione, autorizzazione, conduzione e monitoraggio delle sperimentazioni cliniche basato sull'effettivo rischio ("risk-based"). Si dovrebbero quindi classificare per livello di rischio le varie sperimentazioni e, in base a ciò, definire i requisiti richiesti in materia di consenso informato e di assicurazioni. Nel 2014 è stato perciò approvato dal Parlamento Europeo e dal Consiglio dell'Unione Europea il "Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 Aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE". I regolamenti comunitari, a differenza delle direttive, non devono essere recepiti dalle singole legislazioni nazionali ma entrano direttamente in vigore in tutti gli Stati Membri. Quindi il regolamento,

pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 158 del 27 maggio 2014, è immediatamente operativo anche in Italia. Le nuove norme, tuttavia, inizieranno a trovare applicazione effettiva non prima del maggio 2016. E' inoltre previsto un lungo periodo di transizione prima che diventi operativa la principale novità introdotta dal regolamento: la creazione di un portale e di un data base unico europeo per le sperimentazioni facente capo all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). In particolare si prevede che ogni studio sperimentale sui farmaci sia oggetto di un'unica valutazione tecnico scientifica e di un'unica valutazione etica a livello nazionale da parte di ogni stato membro. Per quanto riguarda l'Italia, quindi, dovrebbe essere presto abolito l'obbligo di sottoporre ogni studio a tanti comitati etici quanti sono i centri partecipanti.

Altri rilevanti riferimenti normativi tutt'ora in vigore in materia di sperimentazione clinica, per quanto concerne il nostro paese, sono:

- il Decreto Ministero Sanità (DM) 15-7-1997 "Recepimento delle linee-guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali": contiene le regole attualmente in vigore per la sperimentazione, per la formazione dei comitati etici, per l'acquisizione del consenso informato, per la tutela dei soggetti vulnerabili (cioè prevedibilmente influenzabili da altri);
- la legge 8-4-98 n. 94 "Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria": all'articolo 3 comma 2 stabilisce i casi in cui è possibile prescrivere farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate (cosiddetto uso "off-label");
- il DM 8-5-2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica": individua requisiti e modalità per ricorrere all'uso compassionevole dei medicinali ancora in fase di sperimentazione;
- il DM 17-04-2004, "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relativo all'esecuzione della sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria": introduce disposizioni specifiche riguardanti gli studi cosiddetti "no-profit";
- il DM 12-05-2006, "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali": stabilisce le norme per l'indipendenza dei comitati etici e ciò su cui devono vigilare.
- il D. Lgs. 6-11-2007, n.200, "Attuazione della Direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione e importazione di tali medicinali": sancisce procedure e modalità per l'applicazione delle norme di buona fabbricazione (Good Manufacturing Practice, GMP) ai medicinali in sperimentazione e l'obbligo di autorizzazione preventiva per le officine che producono o importano medicinali sperimentali;
- il DM 21/12/2007 "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico": illustra la documentazione da presentare nella richiesta all'Autorità competente e, per parere, al Comitato Etico di effettuare una ricerca clinica ("Clinical Trial Application") quali Investigational Medical Product Dossier (IMPD), Investigator Brochure, Protocollo, etc.

- il DM 14-7-2009 "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali": sancisce, anche per gli studi no-profit, l'obbligo di polizze assicurative specifiche per le sperimentazioni cliniche, diverse dalle polizze assicurative ordinarie legate all'attività assistenziale delle strutture ospedaliere;
- la legge 8-11-2012, n. 189 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute": all'art.12 stabilisce la riorganizzazione dei Comitati Etici e individua nell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) l'unica Autorità competente a cui richiedere l'autorizzazione per tutte le fasi di sperimentazione (Fase I, II, III);
- il Decreto Ministero della Salute 8 febbraio 2013 "Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici": stabilisce il tipo di competenze necessarie nei Comitati Etici, le garanzie di indipendenza dei loro membri e di pubblicità dei regolamenti e dei documenti, i riferimenti normativa tutela dei diritti dei cittadini;
- la Determinazione AIFA del 20/03/2008, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale (GU) n°76 del 31/03/2008, "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci" .

Quest'ultimo provvedimento ha particolare importanza perché chiarisce, in coerenza con il D. Lgs. 24-6-2003 n. 211, quali siano le caratteristiche di uno studio osservazionale. Ciò per impedire che uno studio sperimentale venga presentato come osservazionale, evitando così di pagare le polizze assicurative aggiuntive rispetto a quanto già previsto per la normale pratica clinica. Vengono definiti osservazionali gli studi di coorte retrospettivi, gli studi caso-controllo, gli studi solo su casi ("case cross-over" e "case series"), gli studi trasversali, gli studi di appropriatezza. Questi studi non necessitano del parere di un comitato etico ma è sufficiente una notifica. L'approvazione del Comitato Etico è invece necessaria per gli studi osservazionali prospettici di coorte (cioè quelli in cui un certo numero di persone vengono seguite per un certo lasso di tempo senza intervenire sul trattamento usuale). Oltre alle norme di legge, si applicano alle sperimentazioni anche le Linee Guida delle Autorità Regolatorie e delle Organizzazioni Internazionali. Nell'UE il riferimento fondamentale (la cosiddetta "Bibbia") è il documento della Commissione Europea "Volume 10 - The Rules governing medicinal products in EU". L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) produce, inoltre, una serie di linee guida specifiche e dettagliate per varie categorie di farmaci (antineoplastici, antipsicotici, antidiabetici, antiretrovirali, etc.) e per le varie tipologie di studio. L'Italia e gli altri Stati Europei, infine, aderiscono alla International Conference of Harmonisation (ICH) che si propone di armonizzare le norme di buona pratica clinica attraverso l'adozione di linee guida condivise nelle tre macro-aree regolatorie (USA, EU, Giappone)

Sperimentazioni e diritto alla riservatezza

Le persone che si sottopongono a sperimentazioni cliniche mantengono, naturalmente, gli stessi diritti alla riservatezza e al segreto professionale di tutti gli altri pazienti. In Italia questi diritti sono garantiti dal D. Lgs. 30-6-2003 n. 196 "Codice in materia di protezione

dei dati personali” e dai Codici Deontologici delle varie professioni sanitarie. Proprio il D. Lgs. 196/2003 prevede che i dati cosiddetti sensibili, tra cui rientrano tutti quelli riguardanti la salute, possano essere trattati, al di fuori di quanto strettamente necessario per diagnosi e terapia, solo in determinate circostanze e con determinate modalità definite da speciali autorizzazioni dell'Autorità Garante. Per quanto riguarda la sperimentazione, il Garante ha rilasciato l'Autorizzazione n. 9/2014 - “Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica” ma già precedentemente aveva precisato le regole a cui attenersi attraverso la pubblicazione in GU del provvedimento 29-12-2007 “Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali”, entrambi reperibili sul sito www.garanteprivacy.it a cui rimandiamo per i frequenti aggiornamenti.

I principi fondamentali sanciti dalle norme in vigore

Nonostante il comprensibile disorientamento di fronte alla mole della legislazione vigente, peraltro in continua evoluzione, la normativa nel suo complesso garantisce con certezza una serie di diritti. Le principali garanzie previste per il cittadino in queste norme sono:

- la pubblicità della composizione e del regolamento del Comitato Etico che deve sorvegliare la sperimentazione;
- la copertura assicurativa che tuteli chi partecipa alla sperimentazione da qualunque danno diretto o indiretto da essa derivante;
- il diritto ad essere informati sullo scopo dello studio, sulle probabilità di essere assegnati casualmente ad uno dei trattamenti, sulle procedure da seguire, sui rischi e sui benefici ragionevolmente prevedibili, sulle terapie alternative disponibili, sulle garanzie di riservatezza, sulla possibilità di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento, sulla persona responsabile dello studio, sui motivi per cui lo studio potrebbe essere interrotto, sul numero approssimativo dei soggetti partecipanti allo studio;
- il diritto dei minorenni di rifiutare la partecipazione, anche se autorizzata dai genitori o dal rappresentante legale;
- il diritto del paziente a conoscere gli scopi della ricerca a cui gli viene chiesto di aderire, e a che i suoi dati, anche se resi anonimi, vengano utilizzati unicamente per questi scopi e non vengano conservati oltre il tempo necessario ad effettuare lo studio.

Il paziente che rifiuta di partecipare ad una sperimentazione, inoltre, non deve subire nessun tipo di svantaggio: non può, per esempio, essere dimesso dall'ospedale ma gli si devono in ogni caso garantire le migliori terapie già note. Per quanto riguarda la tutela dei diritti fondamentali dei cittadini (cioè: il diritto alla salute, alla libertà personale, all'autodeterminazione, al risarcimento dei danni ingiustamente subiti) valgono sempre le regole stabilite dalla Costituzione della Repubblica (articoli 2-9-13-32-33 e 41), dal Codice Penale (articoli 582-590-605) e dal Codice Civile (articolo 2043 e successivi), dalla Legge sul Procedimento amministrativo 7-8-1990 n. 241/90, dal già citato D. Lgs. 196/2003 e, in Lombardia, dalla legge regionale 16-9-1988 n.48 “Norme per la salvaguardia dei diritti degli utenti del Sistema Sanitario Nazionale e per l'istituzione degli Uffici di Pubblica Tutela degli utenti dei servizi assistenziali e socio-assistenziali”.

Sperimentazione e medicine alternative

Con i termini di "medicine alternative" o "complementari" si indicano una serie di pratiche terapeutiche non convenzionali tra cui, per citare quelle prese in considerazione nelle linee guida emanate dal Consiglio Nazionale della Federazione Nazionale Ordini dei Medici e degli Odontoiatri (FNOMCeO) nel 2002, agopuntura, fitoterapia, medicina antroposofica, medicina ayurvedica, omeopatia, medicina tradizionale cinese, omotossicologia, osteopatia, chiropratica. Si tratta spesso di rimedi derivati da teorie analoghe a quelle che ispiravano la vecchia medicina europea prima della rivoluzione scientifica, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità le definisce "Medicine Tradizionali".

Indipendentemente dai presupposti teorici, in ogni caso, le regole per la valutazione delle terapie non dovrebbero cambiare. In realtà, mentre in alcuni casi (per esempio per la medicina tradizionale cinese e per quella indiana) la verifica con metodo sperimentale viene accettata, in altri casi queste verifiche vengono rifiutate. Inoltre le caratteristiche di queste terapie rendono spesso difficile utilizzare i disegni sperimentali più affidabili (per esempio la valutazione "in cieco"). Ciò non ostante, la ricerca scientifica in questi ambiti ha avuto un discreto sviluppo ed ha anche raccolto prove di efficacia (ma anche di tossicità) di alcuni trattamenti complementari in diverse patologie per cui migliaia di pubblicazioni, che in alcuni casi confermano ed in altri smentiscono le ipotesi testate, sono inserite nelle banche dati accreditate internazionalmente. A titolo esemplificativo, si citano le revisioni, con opposti risultati, su agopuntura e omeopatia della Cochrane Library (una organizzazione indipendente che valuta gli studi esistenti attraverso revisioni sistematiche e/o meta-analisi) e le numerose meta-analisi sulle piante medicinali. A questo proposito occorre tener presente che le categorie merceologiche europee non sono basate sulla natura e composizione dei prodotti, bensì sulla loro presentazione, finalità d'uso, dose e via di somministrazione. Sono pertanto considerate alimenti e, in particolare, integratori alimentari le sostanze ed i prodotti destinati ad essere ingeriti e presentati per effetti nutrizionali e fisiologici; sono cosmetici i prodotti per uso locale (creme, spray, polveri) atti al mantenimento e cura dell'estetica; infine, sono farmaci le sostanze ed i prodotti presentati come aventi effetti terapeutici. I fitoterapici (sostanze di origine vegetale con proprietà medicamentose) possono perciò avere diverse collocazioni secondo la finalità d'uso, la modalità di registrazione e di immissione in commercio. In base a ciò possono seguire la normativa del farmaco (direttiva 2001/83/CE) oppure quella dell'integratore alimentare (direttiva 2002/46/CE). La direttiva 2004/24/CE, inoltre, norma quei prodotti che hanno in Europa una lunga tradizione di utilizzo e su cui si hanno sufficienti dati di efficacia e sicurezza. Può quindi verificarsi che una stessa pianta o una sua preparazione sia presente sul mercato contemporaneamente come farmaco, come alimento e come prodotto erboristico, salutare o cosmetico. Poiché questi prodotti sono sottoposti ad un limitato controllo, ciò aumenta sensibilmente la possibilità di rischio per la salute dei consumatori considerando le rilevanti variazioni in contenuto di principio attivo che possono esistere fra una partita e l'altra di prodotto, le possibili sofisticazioni casuali o intenzionali o la potenziale presenza di contaminanti di tipo microbiologico (muffe, lieviti e

micotossine) o di tipo chimico (pesticidi e metalli pesanti). Attualmente il Ministero della Salute si avvale di una circolare composta da due liste (tabelle A e B) per distinguere tra erbe officinali medicinali (tabella A: veri e propri farmaci la cui vendita è limitata alle farmacie) ed erbe officinali (tabella B: piante che potrebbero essere utilizzate come prodotti erboristici con vendita teoricamente limitata a farmacie o erboristerie). Di fatto i prodotti erboristici non medicinali sono liberamente disponibili ed è ancora in discussione la normativa nazionale che li dovrebbe regolamentare (anche se alcuni vengono attualmente classificati come prodotti dietetici e sono soggetti a notifica al Ministero della Salute in base al D. Lgs. 27/1/1992 n. 111). In tutti i casi è importante tener presente che anche i cosiddetti prodotti naturali possono avere gravi effetti tossici, sia immediati che a lungo termine, come ben dimostrano gli avvelenamenti di tutte le epoche. Il loro utilizzo ed anche la loro sperimentazione a scopo terapeutico sono quindi riservati, come l'esercizio delle altre medicine e pratiche non convenzionali, unicamente a professionisti abilitati (medici, veterinari, farmacisti) che agiscono in piena responsabilità, ciascuno per le rispettive competenze. Chi le pratica senza questi requisiti commette un atto illegale, punibile penalmente. Questa posizione, basata sul principio che qualunque intervento terapeutico debba essere preceduto da una diagnosi deriva dalla giurisprudenza (cioè dalle sentenze della magistratura) ma è stata recepita nell'accordo della Conferenza Permanente Stato-Regioni del 7 febbraio 2013 che istituisce, presso gli Ordini dei Medici, elenchi di professionisti esercenti queste pratiche. Di fronte alla proposta di "provare" una terapia non convenzionale è perciò importante che il paziente sappia che, come ribadito dall'articolo 13 del Codice di Deontologia Medica, nessuna teoria può togliergli i suoi diritti, primi fra tutti quello di essere correttamente informato e quello di essere curato con farmaci di efficacia accertata secondo le regole che abbiamo esposto e non sulla base di opinioni o tradizioni. E' quindi buona norma chiedere sempre un modulo scritto di consenso informato in cui il terapeuta dichiara che cosa esattamente intende curare, che cosa si aspetta dalla cura e quali danni o vantaggi il paziente potrebbe ricavarne, e nel caso proponga una sperimentazione, anche tutte le informazioni che abbiamo sopra illustrato. Naturalmente questo vale se la proposta proviene da un medico, mentre nulla può eccepire chi abbia liberamente deciso di seguire i consigli di persone non laureate in medicina.



Uso off label e uso compassionevole

Quando un farmaco viene messo in commercio è sempre accompagnato da una scheda tecnica (il foglietto illustrativo che troviamo in tutte le confezioni) che illustra indicazioni, controindicazioni, dosaggi, effetti collaterali, interazioni con altri farmaci e/o con alimenti sulla base dei dati disponibili al momento della immissione sul mercato o dell'ultima revisione. I medici devono attenersi, di regola, a queste indicazioni perché sono redatte in base a prove raccolte come abbiamo sopra spiegato. E' possibile però che nuovi studi suggeriscano l'utilizzo del prodotto per sintomi o malattie non compresi nelle indicazioni, con il cosiddetto uso "off label" (fuori indicazione). Per questo motivo la legge 648/1996 ha istituito un elenco, periodicamente aggiornato dall'AIFA, di farmaci che possono essere prescritti per indicazione, dosaggio o via di somministrazione diversa da quella autorizzata. In questi casi però occorre acquisire il consenso informato scritto del paziente spiegandogli perché non può essere trattato con farmaci più studiati e quindi più sicuri. I dati del monitoraggio clinico devono inoltre essere trasmessi all'AIFA. Il medico, in singoli casi, può anche prescrivere altri farmaci in modalità off-label in base all'art. 3 della legge 94/1998 purché sussistano contemporaneamente tre condizioni: assenza di una alternativa terapeutica (per esempio perché il farmaco approvato è controindicato per quel certo paziente), lavori scientifici favorevoli apparsi su riviste internazionali accreditate, assunzione completa di responsabilità da parte del medico in caso di danni da reazioni avverse. Anche in questi casi l'interessato deve fornire un consenso informato scritto e le spese sono, di regola, a suo carico. In caso di malattie gravi che pongano il paziente in pericolo di vita, e per le quali non si siano terapie efficaci, inoltre, il Decreto 8 maggio 2003 consente il cosiddetto "uso compassionevole": farmaci ancora in fase di sperimentazione possono essere prescritti se i dati disponibili, per quanto incompleti, sono favorevoli. E' però necessario il parere positivo di un Comitato Etico e l'azienda produttrice deve fornirli gratuitamente. Anche in questo caso è necessario il consenso informato del paziente ed il medico si assume tutta la responsabilità degli effetti della terapia.

Quando conviene sottoporsi ad una sperimentazione

Una volta ricevute tutte le informazioni, letti con attenzione tutti i moduli, conosciuti i medici responsabili come prendere una decisione? Indipendentemente dalla legge, dalle firme, dalla "buona pratica clinica" è infatti molto difficile, per non dire impossibile, per chi non sia un esperto, giudicare la validità o la convenienza individuale di una sperimentazione. Una buona idea può essere quella di coinvolgere il proprio medico curante: non solo per avere un consiglio ma anche perché nessuno come lui conosce sia la medicina sia i vostri problemi e può rendersi conto di quello che potrebbe essere meglio per voi.

Potreste per esempio discutere con lui i seguenti punti:

- quanto è grave la vostra malattia e a che velocità procede
- quali sono le alternative terapeutiche attuali (se la malattia sta procedendo velocemente) o prevedibili per il futuro (se sta procedendo lentamente)
- quanto la sperimentazione interferirebbe su aspetti della vostra vita che, per voi, sono più importanti della salute
- quali possibilità concrete avete di portare effettivamente a termine la sperimentazione
- qual è il modo di affrontare i problemi che vi fa sentire meglio
- quanto vi fidate dei medici che vi hanno proposto la sperimentazione

21

In tutti i casi ricordate che, in caso la sperimentazione si rivelasse troppo pesante, potete sempre interromperla senza alcuna penalizzazione.

Come esercitare i propri diritti

Se, nel corso di una sperimentazione, qualcosa ci fa pensare che i nostri diritti non siano stati rispettati, la cosa più semplice è chiedere spiegazioni, anche presentando questo opuscolo, al ricercatore responsabile. Ci si può anche rivolgere direttamente al Comitato Etico che ha approvato lo studio, segnalando quello che non ci convince, oppure all'Ufficio Pubblica Tutela dell'Ente presso cui siamo seguiti. Le associazioni per i diritti del malato, inoltre, possono fornire consulenza e anche intervenire direttamente per conto dei cittadini che desiderassero mantenere la riservatezza. Se si ritiene che sia in gioco la violazione di una norma deontologica da parte di un medico, si deve segnalare il fatto all'Ordine dei Medici che provvederà ad accertare le eventuali responsabilità e ad applicare le eventuali sanzioni disciplinari. L'Ordine, tuttavia, non sempre interviene quando il fatto configura un reato di competenza della magistratura: l'eventuale procedimento disciplinare potrà essere avviato ma, in certi casi, verrà terminato solo dopo che i fatti saranno stati chiariti per via giudiziaria.



Sitologia

www.aslbrescia.it

www.sanita.regione.lombardia.it

www.agenziafarmaco.gov.it

www.fnomceo.it

www.fofi.it

www.partecipasalute.it

Indice

Introduzione	3
Cure, terapie, medicina	4
La medicina sperimentale	4
Come nasce un farmaco	5
Le regole scientifiche della sperimentazione farmacologica	6
Come si progetta uno studio	7
Attenti alle bufale: pubblicità dei risultati, end point surrogati ed altre trappole	9
Le regole deontologiche della sperimentazione dei farmaci	11
Riferimenti normativi	11
Sperimentazione e diritto alla riservatezza	14
I principi fondamentali sanciti dalle norme in vigore	14
Sperimentazione e medicine alternative	15
Uso off label e uso compassionevole	16
Quando conviene sottoporsi ad una sperimentazione	17
Come esercitare i propri diritti	17
Sitologia	22

