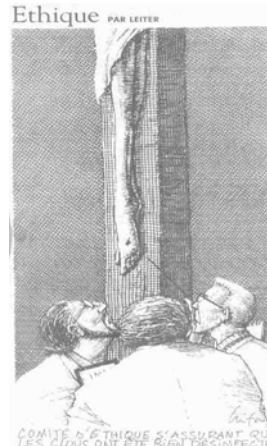


## Aspetti regolatori per studi clinici

questioni concrete

G. M. Zanini, farmacista cantonale e presidente del comitato etico cantonale.  
Giornata di studio IPAS sugli studi clinici di fase I, Ligornetto, 22 marzo 2007



Per iniziare:  
breve considerazione a proposito dell'evoluzione attuale delle normative sulla sperimentazione clinica

il comitato etico si sta chiedendo se i chiodi siano stati disinfettati bene ...

Elementi da esaminare - esempio:  
studio di bioequivalenza

- adeguatezza del concetto di ricerca agli obiettivi
- possibilità di giungere a conclusioni valide
- pertinenza della ricerca
- rispetto delle procedure operative
- caratteristiche della popolazione reclutata
- modalità di reclutamento
- rischi e benefici
- compensazione dei danni
- .....

Ma la domanda centrale sarebbe:  
"gli studi di bioequivalenza sono etici ?"

" Une recherche n'est justifiée que si elle vise à générer de nouvelles connaissances scientifiques susceptibles de conduire à l'amélioration de la santé humaine. "

Chi è il "promotore" di uno studio ?

- Secondo le GCP-ICH: "an individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial".
- Secondo la legge: "ogni persona o organismo che sotto la propria responsabilità dà inizio a una sperimentazione clinica, la gestisce o la finanzia".
- Ma la legge dice anche che il promotore "risponde", "garantisce", "notifica", "informa", "prende le misure", "conserva"...: il promotore assume delle responsabilità

E' necessario indicare chi fra i vari promotori si assume i compiti e le responsabilità attribuiti dalla legge !

Il "promotore responsabile" può essere soltanto uno !

Il protocollo prescrive l'inclusione di pazienti da 18 a 60 anni: da quando un "sessantenne" non è più reclutabile ?

- Ispezione GCP: l'inclusione di un soggetto con 60 anni già compiuti viene considerata una violazione maggiore del protocollo
- Divergenza fra gli ispettori circa l'interpretazione
- Divergenza fra gli ispettori circa il senso della discussione

L'età di una persona rimane quella che risulta dagli anni compiuti fintanto che non venga portato a compimento l'anno che ha iniziato a decorrere in occasione dell'ultimo compleanno !

Diritto / dovere dello sperimentatore / del promotore di difendersi !

Quali sono i criteri legali ed etici per l'inclusione e la raccolta del consenso informato di una persona di 17 anni ?

- Per le prestazioni sanitarie il minorente si autodetermina a partire da 16 anni
- Nella ricerca il minorente non si autodetermina mai completamente, dunque è sempre necessario (anche) il consenso dei genitori
- Se il minorente è capace di discernimento, è necessario pure il suo consenso, che deve fare stato

È necessario il consenso formale dei genitori ma va rispettato il consenso materiale del minorenne !

La sperimentazione su minorenni è lecita soltanto se è impossibile eseguirla su maggiorenni !

Il promotore ha accesso alla cartella sanitaria del paziente ?

• GCP-ICH 4.8.10n: "That the monitor(s) ... will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures and/or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations and that, by signing a written informed consent form, the subject ... is authorizing such access."

Soltanto ai dati personali rilevanti ai fini della ricerca !

Anche se il paziente ha dato il suo consenso !

Il promotore può archiviare i dati dello sperimentatore ?

- GCP-ICH 4.9.5: "essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval..."
- OClin art 25: "lo sperimentatore conserva la documentazione necessaria ... per dieci anni dalla fine o dall'interruzione della sperimentazione clinica"
- Per garantire il risarcimento dei danni (tardivi) e per esigenze di polizia sanitaria
- È una parte della cartella clinica del paziente

Soltanto in un archivio controllato  
esclusivamente dallo  
sperimentatore !

Soltanto in Svizzera !

In caso di revoca del consenso, è  
ammesso utilizzare i dati già  
generati ?

- Il paziente è convinto che saranno distrutti
- Se non si dice niente verranno certamente utilizzati
- Non è lecito utilizzarli automaticamente
- Non si può ignorarli
  
- Compromesso: non si utilizzano salvo consenso oppure si utilizzano salvo opposizione ?

Dire al paziente che in caso di  
revoca del consenso i dati raccolti  
fino a quel momento saranno  
utilizzati, a meno che lui non vi si  
opponga !

E' lecito conservare campioni  
biologici per eventuali ricerche  
future ?

- I campioni biologici sono una forma di dato soggetto a protezione
- Appartengono al paziente
- Non possono essere usati per scopi non noti al paziente
- Obbligo di codifica
- Diritto di chiederne in ogni momento la distruzione
- È possibile raccogliere un consenso "generale"

Solo se il paziente ha dato il consenso al momento del prelievo, se è stato informato dei suoi diritti e se è garantito l'anonimato !

Altrimenti è necessario il consenso per lo studio specifico !

Quali sono le condizioni per l'allestimento di una biobanca ?

- Accordo dei donatori al momento del prelievo (per prelievo, conservazione e utilizzo)
- Diritto di revoca del consenso e conseguente distruzione dei campioni
- Diritto di sapere / di non sapere
- Chi preleva deve codificare i campioni secondo le modalità dell' "anonimato reversibile"

Vedi "Biobanche: prelievo, conservazione e utilizzo di materiale biologico umano – direttive medico-etiche e raccomandazioni dell'Accademia svizzera delle scienze mediche, del 23 maggio 2006 !

A quali condizioni è possibile reclutare soggetti di ricerca tramite inserzioni ?

- GCP-ICH 4.2.1: "the investigator should be able to demonstrate a potential for recruiting the required number of suitable subjects within the agreed recruitment period".
- Per principio: studi con volontari sani + studi particolari. Inoltre quando il reclutamento diretto fallisce.
- Responsabile del reclutamento è sempre lo sperimentatore.
- Approvazione preliminare del comitato etico.

Vedi guida "reclutamento di soggetti di ricerca tramite inserzioni" su [www.ti.ch/ce](http://www.ti.ch/ce) !

E' lecito "pagare" i volontari sani ?

"Il volontario sano partecipa ad una ricerca (per lui non terapeutica) in primo luogo per il bene di altri e per lo sviluppo della scienza. Il movente principale di tale prassi deve risiedere in uno spirito di solidarietà."  
(Comitato etico dell'Ospedale San Raffaele di Milano, 1991)

"Il consenso deve essere libero. (...) Libero vuole dire anche esente da motivazioni che non siano riconducibili ad esigenze di salute. Questo significa che non è ammissibile il consenso dietro compenso in denaro o bene qualsiasi. Tale divieto dovrebbe valere per tutti i soggetti."  
(Consulta di bioetica)

"Pagare i volontari? Non ci trovo niente di male. Sì, lo so, voi italiani avete tante riserve "etiche". Ma mi spiega cosa c'è di etico nel business dei farmaci? Il volontario è un soggetto attivo della ricerca, non una cavia: viene informato sul tipo di sperimentazione, interagisce con il ricercatore, lo aiuta a capire. Trovo dunque assolutamente giusto che venga ben retribuita una persona che partecipa in maniera così importante a un processo, che tra l'altro porterà immensi guadagni al produttore."  
(Noury, 2001)

"Alcuni affermano che il volontario sano deve offrirsi per puro altruismo, ma solo dei "santi" accetterebbero tale condizione, perché le persone "normali" (cioè dotate di un livello medio di benevolenza o altruismo), non sacrificano le vacanze o il tempo libero tra prelievi e controlli per puro amore dell'umanità o della scienza."  
(Mori, 1996)

“Nessuno si presenta spontaneamente ad un laboratorio dicendo “vorrei sperimentare un nuovo farmaco per il bene dell’umanità”. I cosiddetti volontari si prestano perché il modesto indennizzo rappresenta per loro pur sempre una contropartita allettante.”  
(Satolli, 1994)

“Among the studies that have systematically investigated volunteer motivation, financial rewards were an important motivator in the decision to participate in clinical trials.”  
(Tischler, 2002)

“The use of monetary incentives to obtain human research subjects is often a necessary condition for the successful completion of research.”  
(Tishler, 2002)

“Se vogliamo avere un numero sufficiente di volontari sani dobbiamo abbandonare l’idea della totale gratuità e riconoscere la liceità morale di un qualche incentivo.”  
(Mori, 1996)

E allora - nella ricerca di una soluzione intermedia fra la donazione altruistica e il commercio selvaggio - si decide di lasciar pagare, ma non troppo ... limitandosi a verificare che l’importo non sia mai stabilito in funzione dei rischi.

“Volunteers may be rewarded in cash or in kind, but the amount should be reasonable and related to the nature and degree of inconvenience and discomfort involved. Payment should never be offered for undergoing risk. Payment of excessive amounts is discouraged especially as this may lead to inappropriate repeated volunteering solely for financial gain.”  
(ABPI, 1988)

“Les personnes susceptibles de faire l’objet de recherches médicales ne doivent pas être incitées à s’y soumettre d’une manière qui compromette leurs libre consentement. Les personnes qui se prêtent à la recherche médicale ne doivent en retirer aucun bénéfice financier. Néanmoins, les frais exposés et les pertes subies peuvent être remboursés et, le cas échéant, une compensation modeste peut être attribuée pour les inconvénients inhérents à la recherche médicale.”

(Raccomandazione del Consiglio d’Europa)

“io credo che questo nodo si trovi all’incrocio di più vaste aree di incertezza etica, che riguardano in generale la questione della cosiddetta “indisponibilità del corpo umano”, cioè quel principio, sancito anche dal nostro codice penale, per cui una persona non può disporre del proprio corpo come se fosse un patrimonio, non può venderlo a pezzetti o intero e non può in nessun caso farne un uso commerciale. Questo principio si scontra in maniera sempre più evidente con il fatto che il corpo umano ha assunto un valore commerciale ben preciso in tutte le sue parti, che vanno dal sangue, ai tessuti, agli organi, fino alla disponibilità del corpo intero per le sperimentazioni”.

(Satolli, 1995)

“Riepilogando (...) le varie forme della “vendita d’uso” si può dire che essa comprende fenomeni che travalicano le epoche come la prostituzione; fenomeni che sono tipici della società capitalistica come il lavoro salariato, fenomeni che sono collegati allo squilibrio demografico ed economico fra le diverse aree del mondo e fra le varie classi sociali, come le adozioni a pagamento; e fenomeni che sono nati con gli sviluppi delle applicazioni più recenti della scienza come le madri sostitutive.”

(Berlinguer, 1996)