

Sperimentazioni Cliniche: dai principi etici al Centro di Fase 1 per la SLA e le malattie oncologiche

Adriano Chiò

SC Neurologia 1 U

Dipartimento di Neuroscienze 'Rita Levi Montalcini'
Università degli Studi di Torino

Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale
Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza
di Torino



Rilevanza dell'etica in medicina

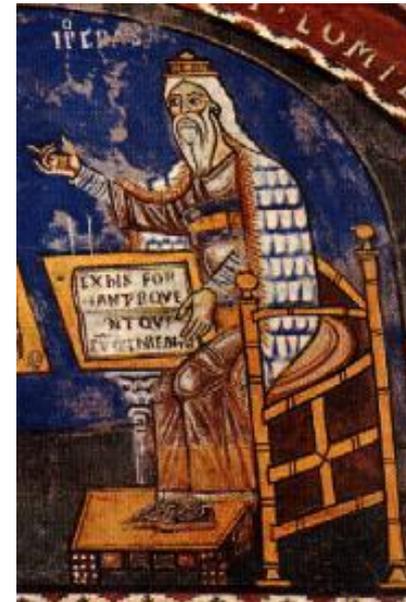
- L'interesse per gli aspetti etici nella pratica clinica e nella ricerca in ambito medico è aumentato esponenzialmente negli ultimi decenni, con il crescere della sensibilità della società per i diritti dei malati in qualità di cittadini e con lo sviluppo di tecniche diagnostiche, ad esempio di tipo genetico molecolare, e terapeutiche, in particolare di tipo rianimatorio, che hanno modificato e reso più complessi molti aspetti del rapporto medico-paziente.

Paradigmi del rapporto medico-paziente

- Non maleficere *principio di non ledere*
- Beneficere *principio di beneficalità*
- Autonomia del paziente *principio di autonomia*
- Diritto alla cura *principio di giustizia*

Non maleficere

- Il primo paradigma etico dell'arte medica è stato storicamente il concetto ippocratico del non maleficere, che ha guidato la pratica della medicina negli ultimi due millenni, **separando nettamente l'atto medico dall'azione dei guaritori naturali** (sciamani), cui era invece riconosciuto il potere di agire sia positivamente sia negativamente sull'individuo, in quanto tramiti dell'azione di spiriti o divinità superiori.
- Il Giuramento di Ippocrate, infatti, afferma:
 - *[...] Non somministrerò ad alcuno, neppure se richiesto, un farmaco mortale, né suggerirò un tale consiglio [...] In qualsiasi casa andrò, io entrerò per il sollievo dei malati, e mi asterrò da ogni offesa e danno volontario, e fra l'altro da ogni azione corruttrice sul corpo delle donne e degli uomini, liberi e schiavi.*



Beneficere

- A partire dall'Ottocento al principio in un certo senso negativo di “non maleficere” si è aggiunto il principio di *beneficialità*, cioè il concetto che **il medico deve sempre cercare il bene del paziente.**
- In base a questo principio il medico non è tenuto a dare al paziente tutto ciò che egli nella sua autonomia gli richiede, ma solo ciò che il medico con la sua competenza professionale giudica essere benefico per la sua salute. Il principio si pone quindi a difesa anche della dignità della professione stessa.



Principio di autonomia

- Il terzo principio, che ha basi teoriche ancora più recenti, è quello dell'*autonomia* del paziente, un concetto che si contrappone nettamente a quello medico tradizionale del rapporto di tipo *paternalistico* fra medico e paziente.
- In passato, infatti, si riteneva che il medico, in quanto depositario del sapere scientifico, dovesse agire nel migliore interesse del paziente, applicando in “scienza e coscienza” le proprie conoscenze, senza una partecipazione consapevole del malato, visto come un oggetto passivo dell'intervento.
- *Il principio di autonomia sottolinea la necessità etica del rispetto della persona altrui.* Il paziente diventa un protagonista attivo dall'atto medico e deve partecipare alle scelte diagnostico-terapeutiche.

Consenso informato

- Una conseguenza diretta di tale principio è che l'autonomia del paziente non può essere disgiunta dalla sua completa informazione, cioè dal cosiddetto consenso informato. **Il paziente può essere in grado di fare una scelta solo se è pienamente informato** di tutte le opzioni, comprese le alternative terapeutiche, i possibili effetti del trattamento, compresi gli effetti avversi, e i probabili esiti in caso di sospensione terapeutica.

Legge 219/2017 (Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento)

Art. 1. (Consenso informato)

#1. La presente legge tutela il diritto alla vita, alla salute, alla dignità e all'autodeterminazione della persona e stabilisce che **nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata**, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge.



Principio di giustizia

- È il più recente paradigma nell'ambito sanitario ed è anche il più discusso.
- Secondo il principio di giustizia, lo Stato garantisce sia un ***diritto negativo*** (gli altri non devono attentare alla salute) sia un ***diritto positivo*** all'assistenza sanitaria (assicurazione sanitaria sociale obbligatoria).
- Si pone però il problema se secondo il criterio di giustizia l'assistenza sanitaria debba fondarsi sul **criterio deontologico dell'uguaglianza sociale** o sul **criterio utilitaristico dell'utilità pubblica** e del **rapporto costi benefici** o su altri aspetti.

Principio di giustizia

- **Criterio dell'uguaglianza sociale:** tutte le persone sono sfere morali che hanno diritto a uguale dignità di rispetto e trattamento e quindi sono sfere morali di uguale valore (il risultato di questo approccio è che occorre garantire a tutte una uguale assistenza).



- **Criterio utilitaristico dell'utilità pubblica:** in base al criterio utilitaristico, cioè di utilità sociale, l'assistenza sociale andrebbe attribuita al maggior numero di persone ma sempre in base al quoziente costi-benefici.

Breve storia dell'etica nella ricerca medica

Le prime testimonianze sulla ricerca biologica

- Fra le prime testimonianze di pratica della sperimentazione medica vi sono quelle offerte da Aulo Cornelio Celso e da Quinto Settimo Fiorense Tertulliano
- Entrambi ci raccontano, seppure con opposto giudizio morale, gli studi condotti da Erofilo di Alessandria ed Erasistrato di Ceo, fondatori della scuola medica di Alessandria d'Egitto.

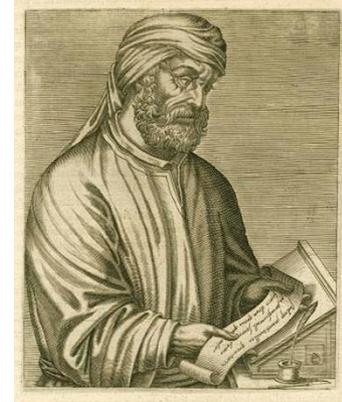
La posizione pagana

- Aulo Cornelio Celso (1 secolo d.C.) nel *De Medicina* (Proemio, 23-26) affermò:

- *‘Inoltre, poiché i dolori e vari generi di malattie nascono nelle parti più interne, (Erofilo ed Erasistrato) ritengono che nessuno possa trovare rimedi a questi se non si ha conoscenza di queste stesse parti interne. Perciò risulta necessario incidere i corpi dei morti per osservare direttamente viscere e intestini; ritengo che lo facessero nel miglior modo possibile Erofilo ed Erasistrato che sezionavano prigionieri provenienti dal carcere ancora vivi ricevuti dai faraoni, e, mentre questi respiravano ancora, osservavano le parti che la natura in precedenza aveva celato...’*



La posizione cristiana



- Quinto Settimio Fiorente Tertulliano, apologeta cristiano del 2-3 secolo d.C., nel *De Anima* (X, 4) al contrario affermò:
- *‘Quel famoso Erofilo, medico o macellaio, che vivisezionò 600 uomini al fine di investigare i segreti della natura, che ebbe in odio il genere umano, avendo come fine la conoscenza, ho i miei dubbi che abbia avuto successo nell’esplorare tutti gli organi interni nelle viscere di quelli, poiché la morte stessa cambia ciò che era vivo, soprattutto se la morte non è naturale, ma essa stessa provoca errori durante la pratica della dissezione...’*

La scuola araba

- La scuola medica araba fra l'XI e il XIII secolo fu la più avanzata al mondo. Il fondatore fu Avicenna (Ibn Sinā) che, dopo aver studiato il dogmatismo della dottrina ippocratica e l'empirismo di quella alessandrina, diede impulso alla sperimentazione medica compiendo importanti progressi grazie ai metodi utilizzati e raccolti ne *Il canone della medicina (Kitāb al-Qānūn)*. Fra le innovazioni introdotte da Avicenna vi sono la sperimentazione sistematica applicata agli studi di fisiologia e la pratica di test clinici.

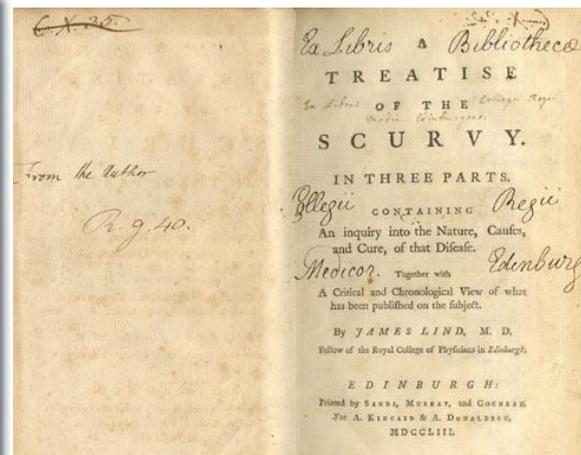
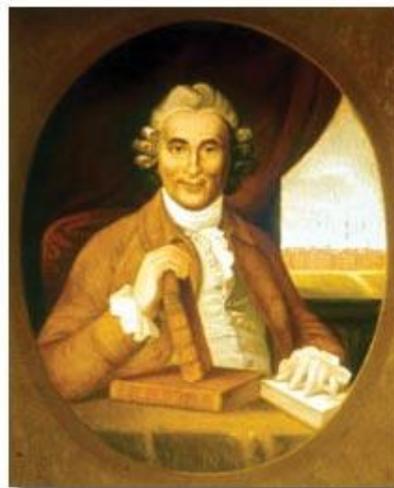


Ibn Sīnā

La prima sperimentazione clinica moderna

Bisogna arrivare al 20 maggio 1747 per essere testimoni del primo studio clinico controllato; questo studio venne condotto dal medico scozzese James Lind ed ebbe come oggetto **la prevenzione e la cura dello scorbuto**, una malattia allora molto diffusa fra i marinai e causata dalla carenza di vitamina C.

Lind descrisse lo studio nel *Treatise of the Scurvy* (“Trattato sullo scorbuto”).



Il 'protocollo' dello studio

- Lo studio fu eseguito su 12 marinai affetti da scorbuto a bordo di una nave della Royal Navy, la HMS Salisbury,
- Lind somministrò a coppie di pazienti i seguenti rimedi
 - Un quarto di sidro al giorno
 - 25 gocce di vetriolo 3 volte al giorno
 - Due cucchiaini di aceto 3 volte al giorno a stomaco vuoto
 - Due cucchiaini di aceto al giorno, aggiungendo l'aceto ai cibi
 - Mezza pinta di acqua di mare al giorno
 - Due arance e un limone al giorno

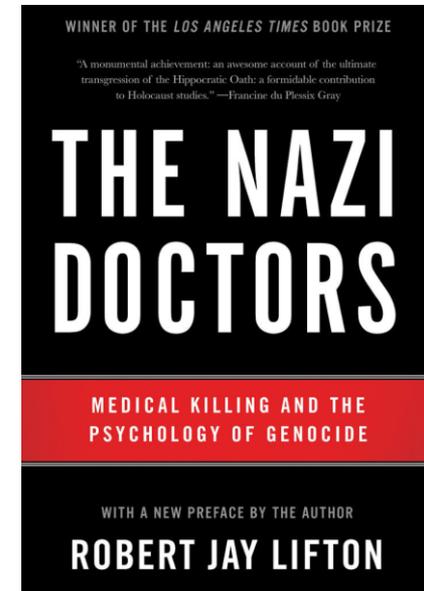
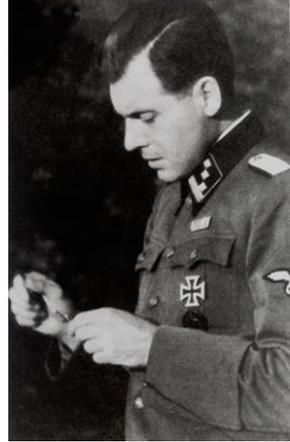


Importanza storica dell'approccio sperimentale di Lind

- L'importanza dello studio è che Lind aveva ragione nel controllare le variabili dell'esperimento in modo che tutti i soggetti fossero in condizioni simili e fra loro totalmente confrontabili.
- Secondo il suo stesso racconto, lo scozzese scelse pazienti con sintomi simili, li tenne nelle stesse condizioni e fornì loro una dieta uguale, ma non utilizzò un gruppo di controllo.

La ‘sperimentazione’ umana nel corso del nazismo

- Il Dottor Josef Mengele era un giovane medico tedesco inquadrato nelle SS. Uno dei suoi compiti era selezionare i prigionieri in arrivo nel lager e separare coloro che riteneva adatti al lavoro o ai suoi esperimenti dagli inadatti, che venivano inviati direttamente nelle camere a gas. Le cavie per i suoi studi erano nani, gobbi, storpi, tutti coloro che presentavano qualche tratto che li distingueva dalla massa degli Häftlinge (detenuti).
- Mengele dimostrò inoltre un particolare interesse per i gemelli, verso i quali aveva un comportamento ambiguo: era gentile con i bambini, li portava persino a passeggio in auto nei dintorni del lager e faceva loro dei piccoli regali, ma pochi giorni dopo nel suo laboratorio si trovavano i cadaveri di quegli stessi bambini pronti per essere sezionati. In seguito inviava i dati raccolti a Berlino al professor Fischer in un centro di raccolta di “materiali biologici ereditari”.



Il processo ai medici

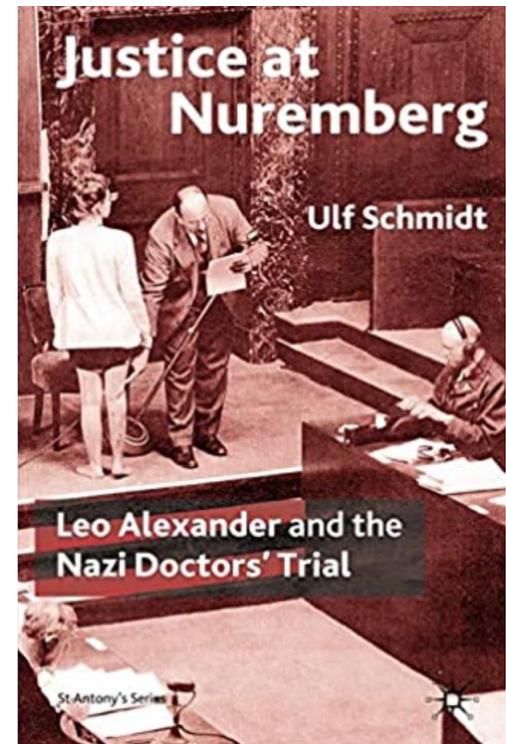
(United States of America v. Karl Brandt, et al.)

- Il 20 novembre 1945 iniziò il Processo di Norimberga nell'omonima città tedesca. Il Processo principale terminò il 1° ottobre 1946, tuttavia ebbero subito inizio i cosiddetti Processi secondari di Norimberga: fra questi anche il Processo ai Medici, che si svolse dal 9 dicembre 1946 al 20 agosto 1947. I 23 imputati (20 medici e 3 ufficiali nazisti) furono accusati di crimini contro l'umanità, di crimini di guerra e di aver fatto parte di un'organizzazione criminale
- Il Processo ai Medici però rischiava di essere fondato sul nulla: infatti la gravità delle accuse era tale da legittimare Stati stranieri a processare cittadini di un'altra nazione (sui quali quindi non avrebbero avuto diritto giuridico), ma a quali fondamenti giuridici si potevano ricondurre i crimini contro l'umanità e i crimini di guerra? **Non esisteva alcun codice giuridico che li definisse.**



Leo Alexander

- Fu **Leo Alexander**, un neurologo americano che svolse il ruolo di advisor medico del Consiglio per i Crimini di Guerra, a concepire i **primi 6 principi del Codice di Norimberga**, dopo avere visionato i documenti relativi alle sperimentazioni compiute nei lager nazisti; i giudici internazionali poterono perciò rifarsi a questi principi (a cui ne aggiunsero altri 4, arrivando a un totale di 10) per processare gli imputati: 7 di loro furono giustiziati, altri 9 condannati all'ergastolo; i restanti 7 furono assolti.





- *'SCIENCE under dictatorship becomes subordinated to the guiding philosophy of the dictatorship. Irrespective of other ideologic trappings, the guiding philosophic principle of recent dictatorships, including that of the Nazis, has been Hegelian in that what has been considered "rational utility" and corresponding doctrine and planning has replaced moral, ethical and religious values. Nazi propaganda was highly effective in perverting public opinion and public conscience, in a remarkably short time. In the medical profession this expressed itself in a rapid decline in standards of professional ethics.'*
- 'La SCIENZA sotto la dittatura diventa subordinata alla filosofia guida della dittatura. Indipendentemente da altri aspetti dell'ideologia, il principio filosofico che ha guidato le recenti dittature, inclusa quella nazista, è stato di tipo hegeliano, nel senso che i valori morali, etici e religiosi sono stati sostituiti da quella che viene considerata "utilità razionale" e dalle corrispondenti dottrine e pianificazioni. La propaganda nazista è stata molto efficace nel corrompere l'opinione e la coscienza pubblica, in un tempo straordinariamente breve. Nella professione medica ciò si è espresso in un rapido declino degli standard di deontologia professionale.'

I principi del Codice di Norimberga

I dieci principi del codice vennero riportati nella sezione della sentenza intitolata *'Sperimentazioni Mediche Permissibili'*:

1. Il **consenso volontario** del soggetto umano è assolutamente essenziale. .
2. L'esperimento dovrà essere tale **da fornire risultati utili al bene della società**; la natura dell'esperimento non dovrà essere né casuale, né senza scopo.
3. Ci dovrà essere una pianificazione dell'esperimento sulla base degli studi in **fase preclinica** in vivo, e sulla base della conoscenza approfondita della malattia
4. L'esperimento dovrà essere condotto in modo tale da **evitare ogni sofferenza o lesione fisica o mentale che non sia necessaria**.
5. **Non si deve eseguire la sperimentazione se a priori si è a conoscenza che tale sperimentazione possa causare danni o morte.**

I principi del Codice di Norimberga

6. **L'entità del rischio da correre non dovrà oltrepassare quello dei vantaggi**, determinati dalla **rilevanza umanitaria** del problema che l'esperimento dovrebbe risolvere.
7. Si dovrà fare un'**adeguata preparazione**, tale da evitare che il soggetto abbia lesioni, danni o morte.
8. L'esperimento potrà essere condotto solo da **persone scientificamente adeguate e qualificate**, con il più alto grado di attenzione verso la sperimentazione e l'essere umano.
9. Nel corso dell'esperimento l'individuo 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 **il ricercatore deve essere pronto a interromperlo in qualunque momento** se indotto a credere che la continuazione dell'esperimento comporterebbe probabilmente lesioni, invalidità o morte per il soggetto umano.

La Dichiarazione di Helsinki

- Il Codice di Norimberga venne riconsiderato nel 1964 in occasione del Congresso Mondiale di Medicina a Helsinki in Finlandia.
- Fu lievemente modificato e ampliato, dando vita alla Dichiarazione di Helsinki; oggi, dopo 7 revisioni (l'ultima delle quali nel 2013), tale Dichiarazione costituisce la raccolta di norme etiche nel campo della medicina sperimentale alla quale si dovrebbero rifare tutti gli Stati del mondo.

The Declaration of Helsinki 

- ❖ "The well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society"
- ❖ Consent should be in writing
- ❖ Use caution if participant is in dependent relationship with researcher
- ❖ Limit use of placebo
- ❖ Participants benefit from research

 ©

Declaration of
Helsinki

MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

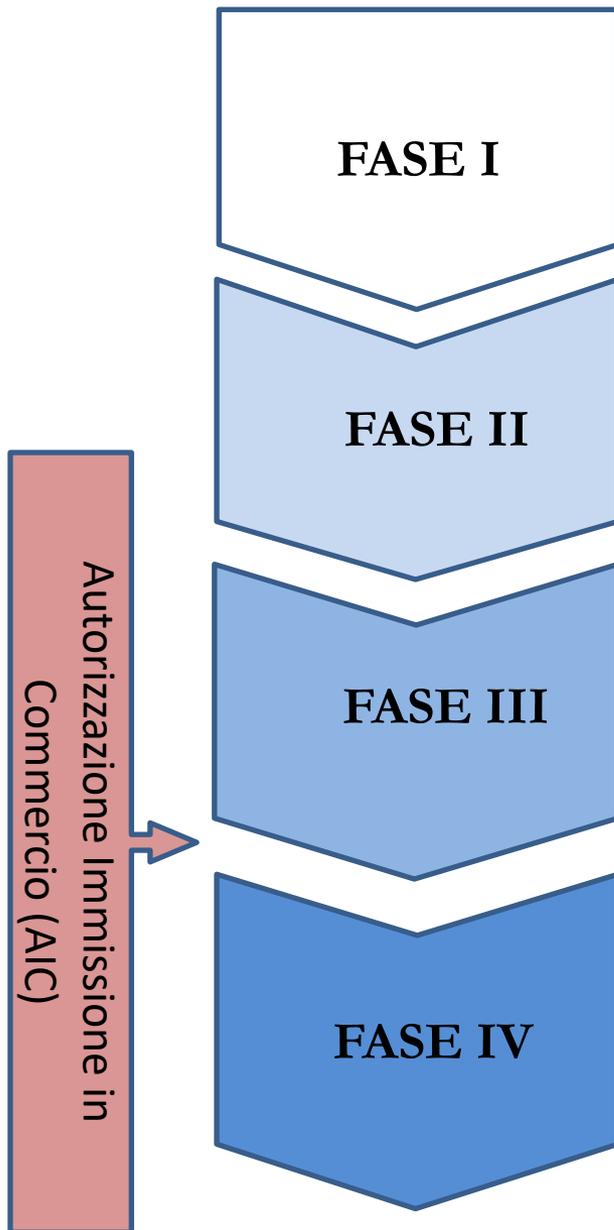
I 'trial clinici' senza consenso



- Un esempio drammatico
- Nel 1932 lo *United States Public Health Service* organizzò uno studio clinico sulla sifilide nella città di Tuskegee, Alabama, per testare gli effetti della progressione naturale della malattia su soggetti affetti da sifilide non trattati. Vennero reclutati 399 mezzadri Afro-Americani che non sapevano di essere affetti da sifilide e altri 201 vennero, sempre inconsapevolmente, inoculati con il batterio. Lo studio, che inizialmente avrebbe dovuto durare 6 mesi, **venne esteso progressivamente fino al 1972**, quando la notizia divenne di pubblico dominio e il progetto fu forzatamente cancellato.
- Gli esiti drammatici di questo programma di 'ricerca' furono il decesso, dovuto alla sifilide, di 426 soggetti e la trasmissione sessuale della malattia ai partner degli infetti, che a loro volta trasmisero la sifilide congenita ai loro figli.

Le regole di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* o GCP)

- Le GCP hanno sostituito la Dichiarazione di Helsinki e rappresentano lo standard internazionale di qualità degli studi clinici.
- Le GCP sono proposte e aggiornate dalla *International Conference on Harmonization* (ICH)
- Le GCP definiscono la protezione dei diritti degli esseri umani in quanto soggetti di studi clinici e forniscono altresì assicurazioni circa l'attendibilità dei dati relativi agli studi clinici stessi. Infatti, le linee guida messe a punto precisano come gli studi clinici devono essere condotti, definiscono il ruolo e le responsabilità degli Sponsor, degli sperimentatori e dei Monitor.



FASE I

Fase 1: sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica
Volontari sani o pazienti (10-20 soggetti) della malattia in esame che non hanno altre scelte terapeutiche

FASE II

Fase 2: conferma sicurezza e verifica preliminare della efficacia terapeutica; studi-pilota (100-300 pazienti)

FASE III

Fase 3: pazienti (fase allargata, 300-1000 pazienti); conferma efficacia e tollerabilità; valutazione rapporto rischio/beneficio del farmaco
Fase registrativa

FASE IV

Fase 4: fase post-registrazione, farmacovigilanza

Studi di FASE 1

- Il farmaco viene dato per la prima volta agli esseri umani (***First-In-Human***)
- Volontari sani o Pazienti che non hanno altre scelte terapeutiche (es. SLA)
- **Obiettivi:** stabilire la farmacocinetica e la tossicità del nuovo farmaco. Stabilire la dose massima tollerata (MTD). Non servono a stabilire l'efficacia
- **Tipologia di studi:**
 - 'dose escalation' per determinare massima dose tollerata, minima dose efficace.
 - Studi SAD (Single Ascending Dose), Studi MAD (Multiple Ascending Dose)
- **Parametri valutati** (biodisponibilità, C_{max}, T_{max}, tempo per raggiungere lo stato stazionario, distribuzione, metabolismo, eliminazione)

Determina AIFA n. 809 del 19 Giugno 2015

Articolo 1- Definizioni

- Sperimentazione Clinica di Fase I o studio di Fase I
- Unità, centro o struttura di Fase I: struttura, incluso il laboratorio di analisi, che conduce sperimentazioni di FASE I in maniera esclusiva o parziale, permanente o temporanea
- Deviazioni critiche delle GCP

Articolo 2- Requisiti

- Tutte le Unità, Centri o Strutture di Fase I devono essere in possesso dei requisiti definiti dalla Determina
- Requisiti delle Unità Cliniche per le Sperimentazioni di Fase I (appendice 1)
- Requisiti dei laboratori per le sperimentazioni di Fase I (appendice 2)
- Lista delle procedure operative standard SOP(appendice 3)

Articolo 3- Riconoscimento dei requisiti

- Riconoscimento dei requisiti-> autocertificazione
- Deviazioni riscontrate durante la conduzione dello studio e notifica all'ufficio Ricerca e Sperimentazioni cliniche e
- all'ufficio Attività Ispettive GCO dell'AIFA
- Richiesta di Ispezioni all'Unità/Centro

Determina AIFA n. 809 del 19 Giugno 2015

Requisiti

- La struttura non deve essere necessariamente dedicata in maniera esclusiva alle sperimentazioni
- Organigramma dedicato con numero sufficiente di personale qualificato (Basic Life Support BLS/D, Advance Life Support ALS), esperienza in emergenze e sperimentazione clinica
- L'edificio deve essere strutturato in maniera adeguata per il tipo di studi che vengono eseguiti e nel rispetto delle norme di igiene ospedaliera e di sicurezza vigenti
- Organizzazione della struttura: archivio con misure antincendio, antiallagamento e protezione contro insetti, parassiti e roditori, per la documentazione delle sperimentazioni, in conformità alle GCP
- Attrezzature mediche: Sistemi di monitoraggio centralizzato in continuo (temperatura, frequenza, pressione, ECG, ossimetria, altri parametri di rilievo)



Investimento di risorse umane ed economiche

La nuova Unità di Fase 1 alle Molinette

- Unità di Fase 1 per la “Patologia Neoplastica Cronica e Degenerativa dell’Adulto”
- Nucleo iniziale di un progetto di collaborazione interdisciplinare nel Presidio Molinette
- *Essa costituisce un sistema di ottimizzazione e condivisione di quanto può essere messo in comune come funzioni condivise tra più specialità, come ad esempio la formazione, l’archivio, il responsabile di QA, il farmacologo, oltre naturalmente alla Farmacia Ospedaliera.*



La ‘nostra’ Stazione
Spaziale Internazionale

Ringraziamenti

- Il Direttore Generale dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, dott. Giovanni La Valle
- Il Direttore Sanitario dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino dott. Lorenzo Angelone
- Il Direttore Sanitario del Presidio Molinette, dott. Antonio Scarmozzino e la dott.ssa Gitana Scozzari, anima operativa del progetto
- Tutto lo staff della nuova Unità di Fase 1 dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, in particolare di Direttore Medico dott. Libero Ciuffreda e la co-Direttrice Scientifica dott.ssa Rossella Spadi



The CRESLA team



Grazie per l'attenzione!