

---

## PERCHÉ UNO STUDIO CLINICO È ETICO

*La sperimentazione clinica pone problemi etici, vale a dire morali, molto complessi; spesso i pazienti non si rendono nemmeno conto dell'importanza di questi aspetti, e di quali siano i propri diritti. In questo percorso discuteremo queste problematiche più in astratto, mentre nel prossimo entreremo nel dettaglio dei diritti dei pazienti e di come garantire che questi siano rispettati.*

Le problematiche etiche nelle sperimentazioni cliniche .....	2
I rischi in una sperimentazione clinica.....	2
La protezione del paziente .....	3
Tutela dell'autonomia del paziente e diritto all'informazione .....	5

---

## **LE PROBLEMATICHE ETICHE NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE**

Le problematiche etiche sono di due tipi: quelle relative alla protezione dei soggetti dai rischi connessi alla sperimentazione clinica, e quelle collegate alla libertà e all'autonomia dei soggetti.

Deve essere molto chiaro che queste due problematiche sono egualmente importanti, e che entrambe le esigenze, quella della protezione dai rischi e quella dell'autonomia del paziente, devono essere sempre rispettate: per esempio se in uno studio non esiste alcun rischio ciò non permette di ignorare il diritto del paziente di decidere in piena libertà se partecipare o meno; se si decide di dare il consenso alla sperimentazione, il proponente (cioè il medico) è responsabile per eventuali danni o rischi immotivati sia sul piano morale che su quello legale.

### **I RISCHI IN UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA**

#### **Una componente inevitabile**

Il rischio è una componente inevitabile di ogni attività clinica, ma nelle sperimentazioni cliniche è una problematica centrale per l'incertezza sugli effetti del trattamento che si vuole sperimentare in termini di tossicità e di efficacia.

Un trattamento sperimentale può causare tossicità acuta (vale a dire nel periodo immediatamente seguente alla sua somministrazione) spesso reversibile ma, in certi casi, associata a danni permanenti e persino a morte. Può inoltre causare effetti a lungo termine reversibili o irreversibili. Esiste inoltre il rischio che il trattamento sperimentale sia inefficace o meno efficace dello standard, laddove questo esista. In questi casi il rischio è legato alla possibilità che un trattamento potenzialmente efficace (lo standard, quando disponibile) venga iniziato dopo il fallimento della terapia sperimentale. Ad esempio, i rischi legati alla possibile inefficacia di un antidolorifico sperimentale sono minimi, mentre nella sperimentazione di un nuovo tipo di intervento chirurgico per le emorragie cerebrali, l'inefficacia potrebbe significare danni irreversibili per il paziente. Oppure è possibile che un certo trattamento possa eventualmente pregiudicare l'utilizzo di uno successivo a causa dei suoi effetti tossici.

#### **I rischi a seconda della fase**

I rischi, sia di inefficacia che di tossicità, sono più elevati per i pazienti inseriti negli studi di fase I, quando si sa molto poco su tossicità ed efficacia del trattamento sperimentale, e diminuiscono progressivamente negli studi di fase II e III.

---

## **Studio randomizzato: presupposto etico**

Negli studi clinici con un gruppo di controllo la randomizzazione è possibile solo se esiste un equilibrio tra i due trattamenti a confronto in termini di efficacia e di tossicità acuta e cronica.

Questo è il "principio di incertezza": sulla base di tutte le conoscenze disponibili, il medico e il paziente, avendo la possibilità di scegliere tra il trattamento sperimentale e quello standard, dovrebbero essere "incerti" su cosa scegliere perché entrambi possono essere utili.

Analogamente in uno studio clinico su un trattamento sperimentale di una malattia dove non esiste un trattamento standard, si considera "etico" il rischio di "randomizzare" un paziente nel gruppo placebo, ovvero un gruppo dove non si somministra alcun trattamento (che è quanto succede a tutti i pazienti che non fanno parte di quello studio clinico) rispetto a quello di assegnarlo a un trattamento sperimentale la cui efficacia e i rischi sono ancora ignoti.

## **Gli studi non randomizzati**

Quando si ha a che fare con una malattia mortale, invalidante o che causa gravi sofferenze, e non esiste alcuna terapia efficace, se la terapia sperimentale non è troppo tossica o mutilante e la sua efficacia è plausibile (ad esempio in base ai suoi meccanismi d'azione), diventa molto difficile accettare che "per motivi scientifici" una parte dei pazienti sia assegnata casualmente (randomizzata) a ricevere il trattamento standard o a non ricevere nessun trattamento. Per questo motivo, anche di recente, alcuni trattamenti sono entrati nella pratica clinica sulla base di studi che non prevedevano un gruppo di controllo randomizzato.

## **LA PROTEZIONE DEL PAZIENTE**

### **Requisiti e procedure**

La protezione dei pazienti, o più in generale dei soggetti, dai rischi legati a una sperimentazione clinica si basa su una serie di requisiti e procedure, tutti normati da leggi o circolari ministeriali.

### **Il protocollo dello studio**

Il Protocollo dello studio è il documento ufficiale che descrive in dettaglio perché si fa la sperimentazione clinica e come si svolgerà.

### **I criteri di inclusione e di esclusione**

L'inclusione o meno in uno studio clinico è soggetta alla valutazione da parte dello sperimentatore della presenza o meno, nel candidato, di alcuni criteri prestabiliti da chi ha disegnato lo studio. Questi criteri sono stabiliti sulla base del principio

---

rischio/beneficio basandosi sulle informazioni disponibili sul trattamento, con l'obiettivo di scegliere i pazienti che hanno maggiori possibilità di avere beneficio e meno rischi di avere problemi dal trattamento. Per esempio, se voglio testare l'efficacia di un farmaco che riduce il rischio di ictus agendo sul colesterolo, non potrò includere nello studio tutti i pazienti che sono a rischio di ictus ma solo quelli che sono a rischio di ictus e che hanno valori elevati di colesterolo. Analogamente se il trattamento in studio può causare effetti collaterali seri nei pazienti diabetici sopra i 60 anni, potrebbero essere esclusi pazienti diabetici di età superiore ai 60 anni - anche se a rischio di ictus e con il colesterolo elevato - a causa del rischio aumentato di effetti collaterali in questa tipologia di pazienti.

### **Comitato etico**

Ogni studio clinico, specie se sperimentale, deve essere approvato da un Comitato Etico che ha il compito di vigilare sulla protezione e sulla tutela dei diritti dei pazienti. Questo Comitato non dipende dall'ospedale in cui si svolge la sperimentazione, non è composto solo da medici, e include anche rappresentanti dei malati.

### **Sviluppo in fasi cliniche delle nuove possibilità terapeutiche o tecnologie mediche**

Lo sviluppo in fasi (fase I, II, III, IV) rappresenta uno strumento di protezione dei soggetti, e il Comitato Etico deve assicurarsi che negli studi iniziali, cioè di fase I e II siano inseriti solo pazienti che hanno esaurito le possibilità terapeutiche, per i quali i rischi di tossicità dovrebbero essere compensati dalla possibilità che il trattamento sperimentale sia efficace.

### **Analisi intermedie e sorveglianza**

La maggior parte degli studi prevede che nel corso dello studio, a intervalli prestabiliti, vengano analizzati i risultati intermedi dello studio per verificare se i presupposti che lo giustificavano sono ancor validi (analisi ad interim).

### **Segnalazione eventi avversi**

Esiste un sistema di segnalazione degli eventi avversi e di vigilanza da parte del Ministero della Salute che garantisce la tempestiva rilevazione di tossicità gravi o inattese, con la possibilità di intervenire per ridurre i rischi per i pazienti inseriti in uno studio, che può andare dall'esclusione del paziente dallo studio, alla modificazione del protocollo sperimentale fino a, in certi casi, all'interruzione della sperimentazione.

---

## TUTELA DELL'AUTONOMIA DEL PAZIENTE E DIRITTO ALL'INFORMAZIONE

Gli strumenti descritti finora sono utilizzati per proteggere i pazienti dai rischi derivanti dalla partecipazione a una sperimentazione clinica. Diversi sono invece i problemi legati alla tutela dell'autonomia del paziente, e del suo diritto all'informazione: ogni paziente è libero di decidere se accettare o rifiutare la proposta di partecipare a una sperimentazione clinica, e anche dopo avervi aderito è libero di modificare la sua decisione in qualsiasi momento.

### Il consenso informato

La decisione di partecipare a uno studio deve essere autonoma, cioè presa in modo consapevole, dopo aver compreso quanto c'è da sapere e avendo avuto abbastanza tempo per rifletterci sopra.

A tal fine esiste il consenso informato che non è il "modulo del consenso" firmato dal paziente, ma un percorso, impegnativo, dove devono trovare il giusto spazio momenti di informazione, dialogo, riflessione e talvolta ripensamento. Tutto questo dovrebbe avvenire all'interno del normale rapporto di comunicazione e condivisione tra medico e paziente, ognuno con il proprio ruolo.

### Il medico e il paziente

Il **ruolo del medico** è quello di stabilire quale trattamento terapeutico è consigliabile per il paziente e quali sono le possibili alternative. Nel caso specifico, di valutare se la possibilità di entrare in uno studio clinico rappresenta un'opzione valida per il paziente. Il **ruolo del paziente** è quello di prendere le decisioni che lo riguardano e deve essere messo in condizioni di poter decidere se accettare o rifiutare le terapie che gli vengono proposte, comprese quelle previste nel caso di una partecipazione a una sperimentazione clinica.

### Il bisogno di capire

Il problema centrale per la tutela dell'autonomia decisionale del paziente è rappresentato dal bisogno di comprendere. Sia l'informazione ricevuta dal medico nel corso di uno o più colloqui sia l'informazione ricevuta in forma scritta (il cosiddetto foglio informativo) sono indispensabili. Una non può sostituire l'altra ed entrambe, per essere efficaci, devono essere comprensibili.

### Comprendere quello che ci viene detto

Bisogna tenere conto che la medicina si avvale di un linguaggio molto specialistico e non sempre il medico, pur avendo il dovere di farlo, si esprime con parole che il paziente riesce a comprendere. Occorre aggiungere, inoltre, che ancora oggi, anche se

---

in misura molto minore rispetto al passato, ci sono medici che non ritengono necessario che il paziente sia coinvolto nella decisione clinica che lo riguarda (“So io cosa è meglio per lui”). In questi casi accade di frequente che il paziente si senta sopraffatto dal “sapere del medico” e rinunci a chiedere chiarimenti e maggiori spiegazioni.

In altri casi, le informazioni ricevute durante il colloquio, anche se comprensibili, non raggiungono il paziente, o svaniscono rapidamente, perché la sua mente è affollata da molti altri pensieri. Pensiamo, ad esempio, al paziente al quale viene proposto un trattamento sperimentale subito dopo aver saputo di essere affetto da una malattia grave. Questa circostanza è ancora più critica se in quel momento il paziente non è accompagnato da un familiare.

### **Comprendere il materiale informativo**

È importante per il paziente ricevere, al termine del colloquio, un documento scritto dove poter ritrovare e leggere in condizioni di maggiore tranquillità, le informazioni ricevute a voce. Questo documento è il foglio informativo dello studio e non di rado mette il paziente di fronte ad altre difficoltà anziché agevolarlo nella comprensione.

È il caso dei fogli informativi scritti in un linguaggio specialistico, dove i termini medici non sono accompagnati da una spiegazione; o i documenti troppo sintetici o, ancora peggio, quelli talmente lunghi da rendere quasi impossibile completarne la lettura. Come rimediare? Non rinunciando al proprio diritto di comprendere e rivolgendosi senza timore allo staff clinico (medici, infermieri, ecc.) per avere le spiegazioni necessarie. Non stiamo chiedendo un favore particolare, ma solo che questo staff svolga a fondo uno dei suoi compiti principali, che è quello dell’informazione come processo non formale, ma sostanziale.

### **Il tempo per decidere**

Altro aspetto di importanza centrale è il tempo per decidere.

Anche nel caso in cui l’informazione, verbale e scritta, sia corretta e soddisfacente, è necessario che il paziente abbia a disposizione il tempo necessario per riflettere e, se ne sente la necessità, per consigliarsi con altre persone, discuterne con il proprio medico curante o raccogliere il parere di altri specialisti.

Per questa ragione, il medico dovrebbe sempre incoraggiare il paziente a prendersi il tempo di cui ha bisogno prima di formulare la sua decisione. Se manca questa raccomandazione, il paziente può avere l’impressione di dover decidere sul momento e questo è sempre sconsigliabile.

### **Parola chiave: consapevolezza**

Tutti questi problemi devono essere tenuti in molta considerazione perché potrebbero limitare la nostra autonomia e privarci del diritto di decidere in modo libero. Dobbiamo

---

averne consapevolezza per essere preparati ad affrontarli e, soprattutto, dobbiamo conoscere i nostri diritti e quali sono gli strumenti che li tutelano.