



RICERCA 2 | Sperimentazione e sicurezza dei pazienti

L'IDEOLOGIA NON DEVE MAI PRENDERE IL POSTO DELLA RAGIONE

di Massimo Gandolfini*

Ll concetto che prima di applicare un trattamento medico all'uomo fosse opportuna una fase di sperimentazione previa non è per nulla né moderno né nuovo, considerato che già ne parlavano sia Ippocrate che Galeno, ed Avicenna – scrivendo il “Canone della Medicina”, nel 1025 – fissava delle vere e proprie regole inderogabili che appaiono di un'attualità sconcertante. Egli inventò il “metodo sperimentale” applicato al campo biomedico, osservando che nessuna tappa di sperimentazione previa poteva essere elusa, pena proporre “terapie” inefficaci, inutili, pericolose o addirittura dannose.

I recenti fatti di cronaca – dal siero Bonifacio al “metodo Stamina”, passando per la “terapia Di Bella” – hanno riportato alla ribalta il tema della sperimentazione clinica: come e quando si può immettere sul mercato una certa terapia farmacologica, protesica, chirurgica? E' sufficiente la geniale intuizione di uno “scienziato” o l'assenza di una efficace cura per una data malattia per legittimare l'utilizzo di prodotti o trattamenti non adeguatamente sperimentati? Ancora. E' sufficiente l'assenso del malato ad offrirsi anche come “cavia” per consentire l'uso di terapie non adeguatamente studiate? Cercando di mettere un poco di ordine nella confusione mediatica dei nostri giorni, può essere utile ribadire alcuni principi che stanno alla base della “buona pratica sperimentale” prima, e della “buona pratica clinica”, poi. Due sono i requisiti fondamentali che si richiedono (e si ricercano) ad una terapia innovativa: efficacia e sicurezza. In ambito farmacologico, per verificarli, sono necessari studi cosiddetti “preclinici” e studi “clinici”, a loro volta distinti in quattro fasi.

Lo studio preclinico implica che vengano condotte sperimentazioni “in vitro” ed “in vivo”, su animali (con l'osservanza rigorosa del principio etico di non provocare sofferenza inutile all'animale, cui viene unanimemente riconosciuto il “diritto di non soffrire”), per ottenere dati preliminari su efficacia, tossicità, effetti inaspettati, complicità.

Superata la fase preclinica, ci si addentra nella sperimentazione clinica vera e propria, che consta di:

- FASE I: rappresenta la prima fase di sperimentazione su soggetti umani ed è finalizzata a stabilire la sicurezza del farmaco, cioè l'assenza di effetti avversi gravi. Quando viene studiato un nuovo farmaco, in questa fase vengono studiate farmacocinetica, metabolismo, tollerabilità in “dose escalation”

così da stabilire la dose più efficace e contemporaneamente più sicura. Il dosaggio inizialmente testato – per motivi di sicurezza – è una frazione della dose minima che possa aver arrecato danno durante la sperimentazione animale.

- FASE II: si tratta sostanzialmente di un approfondimento della fase I, ampliando il numero di soggetti arruolati ed introducendo la tecnica del raffronto farmaco/placebo, con metodica “random” e “doppio cieco”: né il soggetto né lo sperimentatore sono a conoscenza se, in ogni singolo caso, si stia utilizzando il farmaco in studio ovvero un placebo. Spesso, si distinguono una “fase II A”, destinata a stabilire la dose efficace, ed una “fase II B” per definire l'efficacia terapeutica.
- FASE III: è la fase nella quale il trattamento, attestato che è efficace e sicuro, viene applicato ad un grande numero di soggetti, al fine di dare una valutazione definitiva di tutti i parametri che lo riguardano (cosiddetto “gold standard”). Al termine di questa fase viene dichiarata la immissione o meno sul mercato. Consuetudine non istituzionalizzata vuole che il trattamento debba superare due trials di fase III prima di essere approvato dalle agenzie di controllo (FDA negli USA ed EMA in Europa). Se si tratta di un trattamento di particolare rilevanza clinica o “salvavita” può entrare nel mercato anche prima che le agenzie stilino la regolamentazione ufficiale.
- FASE IV: costituisce la “sorveglianza post-marketing”; si tratta di una valutazione della sicurezza/efficacia su larga scala, potendo usufruire di un grande numero di soggetti utilizzatori, e consente di poter individuare eventi avversi che le fasi precedenti non avevano evidenziato. Esempio concreto dei nostri giorni della applicazione della fase IV è stato il ritiro dal mercato di una statina (Lipobay e Baycol) ed un Cox2 (Vioxx), dopo che si evidenziarono eventi avversi non registrati durante il periodo strettamente sperimentale.

Tralasciando altri aspetti in dettaglio (solo per motivi di spazio, ma comunque importanti, considerata la delicatezza del tema “sperimentazione su esseri umani”), ritengo importante sottolineare due ulteriori elementi: l'aspetto etico e la sicurezza del soggetto coinvolto.



Tutti gli studi riguardanti un trattamento medico da applicare ad un uomo devono essere sottoposti allo studio/controllo/giudizio di un “comitato etico” prima della definitiva approvazione. Fondamentale ed ineludibile condizione previa è che il soggetto che volontariamente ed autonomamente decide di partecipare rilasci un “consenso informato” chiaro, rigoroso, adeguatamente espresso, scritto e documentabile. Nel caso ricorra una “incapacità” dell’avente diritto, il consenso deve essere dichiarato e rilasciato dal suo legale rappresentante. Il consenso informato deve essere considerato il “minimo necessario”, ma non sufficiente per garantire una condotta etica: il comitato etico ha, quindi, il dovere di analizzare ogni altro aspetto del progetto di sperimentazione in studio (procedure, finalità, garanzie assicurative e di tutela, ecc.).

Un cenno a parte merita il cosiddetto “uso compassionevole” della cura, tanto spesso evocato e citato e – altrettanto spesso – in modo errato. Per la sua trattazione in dettaglio rimando ad un apposito “Biofile” n° 25 del 3 maggio 2013

Vorrei limitarmi a due considerazioni generali, di valenza bioetica

La “cura compassionevole” è altro rispetto all’ “uso compassionevole” di una terapia.

La prima è (o dovrebbe essere... !) un imperativo etico per una società civile che sente il dovere di “prendersi cura” della persona malata, privata della propria autonomia, contrapponendosi all’incivile (ed immorale) pratica dell’abbandono.

Il secondo – l’uso compassionevole di una terapia – risponde anch’esso ad una visione etica della solidarietà umana che – appunto per questo – deve evitare due strumentalizzazioni inaccettabili: da una parte quella del malato, trasformato in oggetto o “cavia” umana (sulla base della triste deriva del “tanto non c’è più nulla da fare”), dall’altra quella dei familiari del malato, posti in una condizione di fragilità e vulnerabilità emotiva ed affettiva che è perfino difficile immaginare se non la si è vissuta, e che li espongono ad ogni forma di manipolazione, sfruttando il “sogno” di una guarigione miracolosa.

In tema di sperimentazione, vorrei concludere con una breve considerazione sul tema tanto attuale della sperimentazione animale.

La storia della medicina prova inequivocabilmente che essa è necessaria per lo sviluppo della ricerca biomedica e – quindi – in ultima analisi, per il bene dell’umanità.

Gli abusi che certamente ci sono stati ed ancora possono esserci sono da condannare e sanzionare. In questo senso, una regolamentazione più rigorosa, come quella proposta dall’Europa, è certamente utile. Ma normative troppo restrittive che rendono di fatto non più utilizzabili cavia animali sono inaccettabili e pericolose, costituendo un limite scientificamente sbagliato all’attività di ricerca. Affermare che esistono “modelli” alternativi – quali le culture cellulari – è intrinsecamente contraddittorio: questi modelli sono “creati” dagli sperimentatori stessi (e, quindi, sottoposti al medesimo rischio d’errore), e – comunque – non possono sostituire o mimare la complessità funzionale di un organismo vivente.

Fra i numerosi esempi che i possono citare, vorrei ricordarne due che riguardano la mia specificità professionale

Oggi tutto il mondo conosce i cosiddetti “neuroni specchio”, cioè quei neuroni motori che sono alla base del nostro apprendimento motorio e cognitivo. Essi costituiscono una vera scoperta rivoluzionaria per la conoscenza del funzionamento della mente e della condotta umana.

Questa scoperta – di marca tutta italiana – si è potuta realizzare grazie a studi condotti sulle scimmie che non si sarebbero mai potuti eseguire sull’uomo e, men che meno, su “modelli” ad hoc.

Il secondo esempio riguarda una sperimentazione in atto: individuare i meccanismi cerebrali che condizionano la dipendenza da cocaina. Utilizzando cavia animali, si sta scoprendo che la cocaina provoca l’aumento di un enzima in grado di influenzare una particolare espressione genica nel nucleo *accumbens*, responsabile della tossicodipendenza. Si pensi che cosa significhi poter aprire la strada ad una possibilità concreta di disassuefazione da una droga che fa milioni di vittime in tutto il mondo.

Anche in questo campo, l’ideologia si oppone alla ragione e fa correre il rischio di alimentare condotte contrarie al vero bene dell’uomo.



** Primario neurochirurgo e Neuropsichiatra
Direttore Dipartimento Neuroscienze
Poliambulanza Brescia
Vicepresidente nazionale Associazione Scienza & Vita*