



# Il ruolo del Comitato Etico nell'ambito della ricerca clinica in Oncologia

ATANASIO NONIS

■ Direttore Studi Clinici  
Servizio Studi Clinici e Attività Regolatorie  
IEO Istituto Europeo di Oncologia

## Ricerca clinica in Oncologia

Negli ultimi 15 anni l'attività di ricerca clinica sia in termini generali che in ambito oncologico, è aumentata in modo significativo ed i risultati degli studi clinici hanno assunto un ruolo sempre più importante nell'orientare il medico nelle scelte cliniche, di diagnosi e di terapia nei confronti del singolo paziente, oltre a costituire elementi importanti del processo decisionale e delle scelte in termini di sanità pubblica. La ricerca clinica quindi rappresenta la tappa più importante e delicata di un percorso di sviluppo che, attraverso un processo di verifica sperimentale, può consentire a nuovi mezzi per la prevenzione, diagnosi e cura di diverse condizioni patologiche, di diventare strumenti utili per la pratica medica quotidiana.

In effetti al giorno d'oggi, con ritmi sempre più elevati, le nuove tecnologie propongono nuove informazioni relativamente ai meccanismi biologici, sia in condizioni di salute, che in corso di malattia e, di conseguenza, si possono individuare possibilità di intervento sempre più selettive ed efficaci.

Con particolare riferimento alla patologia neoplastica, la crescente applicazione delle biotecnologie nella genomica, proteomica e bioinformatica, determina un significativo aumento del livello di comprensione della patogenesi molecolare dei tumori e di conseguenza si stanno individuando numerosi nuovi bersagli terapeutici. La ricerca clinica, che si inserisce nel momento del passaggio dalla ricerca di laboratorio all'uomo, viene quindi costantemente sollecitata a fornire risposte scientifiche circa l'effettiva efficacia e tollerabilità a breve e a lungo termine di questi nuovi mezzi.

È quindi facile prevedere che la ricerca clinica in oncologia continuerà a mantenere il ruolo di primo piano che occupa già da qualche anno, sia a livello italiano che mondiale.

## Ricerca clinica e Comitato etico

La ricerca clinica condotta nell'uomo, volontario o paziente, accanto all'obiettivo di fornire risposte scientificamente affidabili al quesito di ricerca, ha l'imprescindibile dovere di rispettare i principi etici essenziali di salvaguardia dell'essere umano nell'ambito della sperimentazione clinica.

Va sottolineato che la differenza tra scientificità ed eticità non è netta, e si potrebbe affermare che uno studio scientificamente non valido, non sia etico e che quindi la scientificità di un protocollo sia una condizione necessaria, anche se non sufficiente. Accanto alla scientificità, altri elementi essenziali di giudizio etico sono rappresentati dal valore sociale (inteso come il miglioramento della salute o del benessere atteso dal trattamento sperimentale), ed il rapporto rischi/benefici per il paziente, che deve essere favorevole. In effetti, si è ormai consolidato il principio secondo cui il benessere dei soggetti partecipanti alle attività di ricerca deve prevalere sia sugli interessi sociali che su quelli scientifici.

Nel corso degli ultimi anni la legislazione, sviluppata attraverso direttive e linee guida europee, poi recepite nell'ordinamento giuridico italiano, ha individuato nel Comitato etico, in qualità di organismo indipendente ed a composizione interdisciplinare, il soggetto deputato a valutare complessivamente questi aspetti.

Al Comitato etico viene pertanto richiesto di esprimere un parere, quale espressione di pubblica garanzia della tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei partecipanti e della correttezza delle attività di ricerca. Questo parere è considerato vincolante per il successivo avvio della sperimentazione clinica.

Lungo questo processo evolutivo i Comitati etici, che già esistevano soprattutto presso le strutture di ricerca più avanzate dove svolgevano una funzione prevalentemente consul-

tiva, hanno finalizzato sempre di più il loro operato verso la ricerca clinica sperimentale e soprattutto verso quella con medicinali che ne costituisce la stragrande maggioranza.

Dopo un periodo decennale di progressiva evoluzione, lo sforzo maggiore dei Comitati etici operanti nell'ambito europeo è oggi concentrato sulla valutazione dei progetti di ricerca, per tracciarne il giusto bilancio tra valore scientifico, validità degli obiettivi e rispetto formale e sostanziale dei diritti dei partecipanti e di quanto previsto dalla normativa nazionale ed internazionale.

Una parte distinta della normativa (1), che anche recentemente è stata rivista ed aggiornata, regola il lavoro stesso dei Comitati prevedendo una serie di requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento.

### Compiti istituzionali del Comitato Etico

I principali compiti istituzionali del Comitato etico attinenti la ricerca clinica con il relativo riferimento normativo vengono illustrati nella tabella 1.

Sperimentazione Clinica	Atto normativo
Medicinali	Direttiva Europea e Decreto Italiano (2, 3)
Dispositivi medici	Decreti Italiani di attuazione (4,5)
Radiazioni ionizzanti	Decreto Italiano di attuazione (6)
Altri studi di intervento	-
<b>Sperimentazioni "no profit"</b>	<b>Decreto Ministeriale (7)</b>
Studi osservazionali	Determinazione AIFA Linee Guida Regione Lombardia (8,9)
Uso terapeutico dei medicinali in sperimentazione	Decreto Ministeriale (10)
Treatmento dei dati personali	Decreto Legislativo (11)
Funzioni consultive e attività di formazione	Decreto Ministeriale (1)

Una parte importante del lavoro del Comitato è indirizzato alla valutazione di sperimentazioni cliniche che possono in prima istanza essere identificate a seconda dell'obiettivo di valutazione (ad esempio medicinali, dispositivi medici, ecc). Come si può osservare, per tutte le sperimentazioni cliniche disegnate con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di medicinali, di dispositivi medici oppure di trattamenti con radiazioni ionizzanti, corrisponde un atto normativo che prevede la valutazione da parte del Comitato etico di ri-

ferimento. L'ottenimento del parere favorevole è vincolante e può condizionare le altre autorizzazioni necessarie per dare avvio alla sperimentazione.

La complessità della valutazione del singolo studio dipende non solo dall'obiettivo sperimentale ma anche dalla fase di sviluppo più o meno avanzata della sperimentazione. Per convenzione si possono distinguere quattro fasi nella sperimentazione clinica che vanno dalla fase I, che consiste nella prima esperienza nell'uomo, alla fase IV, in cui un trattamento già consolidato viene ulteriormente studiato con l'obiettivo di ottenere solo un approfondimento dell'informazione scientifica.

Una volta avviata la sperimentazione, al Comitato etico viene richiesto di seguire nel tempo la sperimentazione già approvata, per valutarne l'andamento complessivo, ponendo particolare attenzione agli aspetti della sicurezza. Questo avviene con aggiornamenti periodici sull'andamento generale e con rapporti sugli effetti indesiderati. Infatti una modifica sostanziale del rapporto complessivo rischi/benefici per i partecipanti potrebbe richiedere degli interventi di modifica oppure rendere necessaria una sospensione della sperimentazione stessa.

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche definite con il termine "altri studi di intervento" trovano posto quelle ricerche che, sulla base del loro obiettivo di valutazione non rientrano nelle precedenti tipologie.

Per queste iniziative non è richiesto in modo esplicito dalla normativa il parere del Comitato etico. In pratica però anche in questi casi, la gran parte degli sperimentatori richiede comunque un parere in relazione al processo di informazione del paziente e sul materiale utilizzato per l'acquisizione del consenso informato. Questo dipende dalla maggiore sensibilità per gli aspetti etici dei ricercatori costruita nell'ambito della continua collaborazione con i Comitati, ma anche dal fatto che un parere del Comitato di riferimento può essere ritenuto necessario da altri enti e strutture.

Un esempio è rappresentato dalle riviste medico-scientifiche



internazionali di maggior rilievo dove vengono pubblicati i risultati delle ricerche cliniche e dalla maggior parte degli enti finanziatori di ricerca sia a livello nazionale che internazionale. In entrambi i casi è necessario documentare che gli aspetti etici che coinvolgono i soggetti sono stati affrontati in un modo appropriato.

Un aspetto particolare nell'ambito della sperimentazione con medicinali in oncologia è rappresentato dal fatto che in Italia circa il 50% di queste ricerche è sostenuto da aziende mentre l'altro 50% è promosso da istituzioni accademiche e di ricerca non a scopi industriali. Per queste sperimentazioni impostate per migliorare la conoscenza scientifica, la legge prevede delle facilitazioni sia dal punto di vista metodologico che amministrativo, a condizione che vengano soddisfatti alcuni requisiti essenziali. Uno di questi requisiti è rappresentato dal riconoscimento da parte del Comitato etico della rilevanza della ricerca ai fini assistenziali e della sua finalizzazione al miglioramento della pratica clinica.

Per completare le attività di ricerca, al Comitato compete la valutazione degli studi osservazionali che, in termini generali, si limitano alla raccolta ed alla successiva analisi di dati ottenuti nel corso del normale svolgersi di trattamenti sanitari consolidati. Questa tipologia di studi può costituire una fonte insostituibile di dati clinici ed epidemiologici e generalmente non comporta rischi aggiuntivi per i partecipanti. Il Comitato svolge in questo caso un ruolo di verifica dei requisiti metodologici, dell'informazione dei soggetti e si assicura che i dati vengano resi disponibili alla comunità scientifica mediante pubblicazione.

Il Comitato etico viene anche coinvolto in valutazioni che interessano maggiormente il singolo paziente.

In ambito oncologico, l'accesso dei pazienti a terapie sperimentali, dipende dalla possibilità di partecipare a sperimentazioni cliniche. Questa possibilità a sua volta è funzione di un processo di selezione del paziente basato soprattutto sul tipo e sulle caratteristiche della malattia. Un'alternativa può essere rappresentata dall'uso terapeutico, detto anche

compassionevole, che dà la possibilità al medico curante di richiedere per il proprio paziente che non è eleggibile e quindi non può essere inserito nell'attività di sperimentazione, il trattamento con il farmaco sperimentale. Questo accesso allargato a farmaci sperimentali è definito per legge e il Comitato etico è chiamato a verificare le condizioni regolatorie, scientifiche e cliniche nonché la corretta informazione al paziente. Il parere favorevole consente all'azienda produttrice di mettere a disposizione del medico il farmaco sperimentale.

Anche in questo caso l'andamento di questi pazienti nel tempo deve essere seguito con attenzione.

Sempre più spesso nelle sue valutazioni il Comitato deve tenere conto anche di quanto richiesto dal codice di protezione dei dati personali (legge sulla privacy). In effetti, in linea di principio in tutte le attività di ricerca sono coinvolti dati personali e sensibili come quelli dello stato della salute o anche dati genetici, oggetto di regolamentazione da parte del garante della privacy.

Infine al Comitato etico vengono richieste funzioni che non sono direttamente legate alla ricerca clinica come ad esempio quella consultiva per questioni etiche connesse con le attività scientifiche ed assistenziali, oppure interventi in ambito di formazione nell'area bioetica di operatori sanitari. In questo modo, l'esperienza accumulata nel corso degli anni sul tavolo del Comitato può essere trasferita e resa disponibile a tutti gli operatori coinvolti nel complesso scenario della ricerca.

### **Contributo presente e "futuro" del Comitato etico**

Come conseguenza di una serie di atti normativi susseguiti nel tempo con l'intento di rendere l'attività della sperimentazione clinica maggiormente efficiente, efficace, sicura ed uniforme nel mondo occidentale, l'attività di ricerca clinica è uno dei settori di attività più regolamentati.

Questa attività coinvolge il mondo della ricerca scientifica e tecnologica (di origine industriale e accademica), delle isti-

tuzioni sanitarie e delle autorità regolatorie in un processo di sviluppo complessivo che riconosce nell'uomo/paziente il punto centrale.

In questo scenario il Comitato etico è chiamato non solo a svolgere il ruolo attribuito dalla normativa ma, nel rispetto della propria missione istituzionale e basandosi sulla propria esperienza, anche a contribuire al complesso dibattito sugli aspetti etici della sperimentazione sull'uomo nell'area oncologica, che è particolarmente rilevante per la continua richiesta, disponibilità e ricerca di nuove soluzioni terapeutiche.

La complessità delle problematiche metodologiche ed etiche che l'evoluzione tecnologica propone, può essere esplicitata attraverso due situazioni relativamente "nuove" ed oggetto di intenso dibattito.

### Studi di Fase 0

Sul versante dello sviluppo farmacologico il percorso che consente di portare un nuovo farmaco ad essere disponibile per la pratica clinica è lungo e costoso e, di conseguenza, si è alla continua ricerca di soluzioni alternative all'attuale metodologia sperimentale. Una nuova tipologia di sperimentazione clinica definita col termine "fase 0", rappresenta la soluzione proposta dall'autorità regolatoria (FDA) degli Stati Uniti (12).

Si tratta di una nuova linea guida che consente la somministrazione nell'uomo di molecole nuove in una fase precoce di sviluppo quando i dati pre-clinici sull'efficacia e sulla sicurezza sono ancora preliminari e parziali rispetto a quanto è attualmente previsto disporre, prima di poter procedere con la sperimentazione clinica di Fase I.

Nell'ambito di queste sperimentazioni cliniche, nuove, spesso potenti e specifiche molecole, potranno essere somministrate con un dosaggio basso, prevalentemente in un'unica soluzione e su un numero ridotto di soggetti (13, 14). Una volta somministrato il trattamento, attraverso tecniche di dosimetria e diagnostica per immagini, si potranno acquisi-

re elementi per dimostrare il supposto meccanismo d'azione ed avere informazioni sulla biodisponibilità e sulla distribuzione di queste molecole nell'organismo umano (15, 16). In questo modo viene offerta la possibilità di poter selezionare i migliori candidati tra le varie molecole che la ricerca propone e di ridurre in modo significativo sia i tempi che i costi del processo che porta alla disponibilità dei nuovi medicinali in commercio.

Sul fronte del rapporto rischi/benefici la valutazione è molto più complessa. Per quanto riguarda l'esposizione al rischio, in considerazione del basso dosaggio somministrato spesso in dose unica, è ragionevole ipotizzare, in termini generali, una riduzione del rischio complessivo. Invece, sul versante del beneficio individuale non vi è dubbio che questa specifica metodologia non prevede alcun effetto terapeutico.

A questo bilancio di rischio/beneficio si contrappone quello relativo agli studi di Fase I, che tuttora sollevano dubbi sotto il profilo etico. Negli studi di Fase I, secondo la metodologia attuale, un nuovo medicinale, completata l'acquisizione dei dati pre-clinici, viene somministrato per la prima volta in pazienti con malattia avanzata e spesso resistente, oppure anche in progressione dopo i trattamenti consolidati.

Sulla base dell'esperienza finora accumulata sul versante dei rischi, la letteratura riporta un tasso di mortalità dello 0,5% per questi pazienti mentre in una percentuale variabile tra il 5% ed il 10% dei casi si avrà il beneficio di una risposta, in termini di riduzione della massa tumorale (17). Quindi nel bilancio complessivo rischi/benefici vi sono elementi a favore di un potenziale beneficio individuale che andranno comunque meglio esplorati nell'ambito della valutazione del singolo studio.

Come si può facilmente evincere, la metodologia di fase 0 presenta degli aspetti complessi dove sarà necessario valutare caso per caso, accanto all'aspetto scientifico, il delicato bilancio rischi/benefici individuale e le previste modalità di comunicazione dell'informazione al paziente per ottenerne il consenso consapevole.



### Centri di risorse biologiche - Bio-banche

Nell'era post genomica, sfruttando il potenziale offerto dalle nuove tecnologie, vi è la possibilità, con investimenti ragionevoli di risorse, di poter identificare e studiare alterazioni strutturali e funzionali di geni e proteine coinvolte nei processi neoplastici. Il materiale di partenza per questo tipo di ricerca è costituito da materiale biologico e pertanto si è assistito ad un considerevole aumento di interesse verso le bio-banche.

Le bio-banche, che sempre più frequentemente vengono definite come "Centri di risorse biologiche" costituiscono un'unità di servizio, senza scopo di lucro diretto, finalizzate alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico umano utilizzato per diagnosi, per studi sulla biodiversità e per ricerca (18).

In questo modo quindi il materiale biologico residuo, ottenuto prevalentemente nell'ambito dei comuni interventi di diagnosi o di terapia, entra a far parte di queste raccolte organizzate di materiale, dal quale si possono ottenere campioni di genoma umano. Questi, opportunamente organizzati ed eventualmente integrati dai relativi dati clinici della malattia di ciascun paziente, costituiscono una preziosa risorsa per i processi di ricerca di base che studia la fine codifica dei meccanismi fisiologici e patologici dell'organismo umano. Si è quindi assistito nel tempo alla costituzione delle prime "banche" spontanee provenienti da donazioni di malati o dei loro famigliari fino ad attuali collezioni istituzionali, organizzate e strutturate secondo regole comuni e condivise. Nel concetto di bio-banca è implicito il vantaggio di miglioramento della salute degli individui ed il contributo al benessere dell'umanità dettato dalla Dichiarazione sul Genoma Umano.

Chiaramente i benefici dello sviluppo della genetica dovrebbero essere resi disponibili a tutti, con doveroso riguardo alla dignità e ai diritti di ciascun individuo.

Un'altra modalità di reperimento di materiale normale oppure patologico è quella richiesta, con frequenza crescente,

ai pazienti che partecipano a sperimentazioni cliniche che prevedono specifici sotto-studi di approfondimento su campioni biologici oppure più semplicemente lo stoccaggio del materiale per studi futuri.

In termini generali si può affermare che la conduzione di studi sul materiale genetico dell'uomo è ormai entrata in una fase di consolidamento e, nel prossimo futuro, l'avanzamento della conoscenza comporterà la necessità di ampliare queste ricerche per approfondire e verificare le varie ipotesi e le eventuali possibilità di intervento "correttivo". Il dibattito su queste metodologie ha consentito per il momento di individuare una serie di criticità, come ad esempio le modalità dell'ottenimento del consenso informato per l'utilizzazione del materiale genetico per scopi scientifici, le ricadute possibili a livello individuale delle nuove scoperte, la conservazione dell'anonimato, ecc. e di proporre soluzioni a livello gestionale, normativo e giuridico.

Gli studi di fase 0 e la tematica delle bio-banche descrivono solo una parte dei quesiti a cui il Comitato etico, per quanto di sua competenza, è chiamato a valutare ed approfondire e, considerando la costante evoluzione tecnologica, sicuramente nel prossimo futuro si presenteranno ulteriori sfide.

Complessivamente oggi in Italia risultano accreditati presso l'autorità sanitaria nazionale e regionale, 271 Comitati etici (19). Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco il carico di lavoro dei vari Comitati è molto diversificato e dipende dall'impegno nelle attività di ricerca della struttura clinica/ospedaliera di riferimento. In effetti una cinquantina di Comitati (meno del 20% del totale) valuta e segue nel tempo oltre il 60% delle 5000 sperimentazioni che risultano censite nell'arco di tempo che va dal 2000 al 2007.

La base per il buon funzionamento di un Comitato è rappresentata dall'indipendenza e la multi-disciplinarietà. La prima favorisce l'obiettività della valutazione e minimizza l'influenza di potenziali conflitti di interesse mentre la seconda consente di riunire attorno allo stesso tavolo diverse

professionalità e consentire un'analisi approfondita di tutti gli aspetti di uno specifico progetto.

Accanto a questi caratteri essenziali per poter continuare a svolgere i propri compiti e portare il proprio contributo nell'ambito della ricerca clinica è fondamentale, soprattutto per i circa 50 Comitati più attivi in Italia, mantenere la propria capacità di seguire i ritmi dell'evoluzione della ricerca clinica, della tecnologia e della normativa e disporre delle necessarie risorse umane ed economiche per affrontare le future sfide. Infine è essenziale evitare in questo percorso l'eccessiva burocratizzazione e continuare a mantenere il proprio ruolo e la missione principale che è costituita dalla promozione dei valori etici e della persona umana.

## Riferimenti bibliografici

1. Decreto legislativo 12 maggio 2006  
Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali  
Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 194, 22/8/2006
2. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.  
Gazzetta ufficiale delle Comunità europee L 121/34 del 1° maggio 2001
3. Decreto legislativo 24 giugno 2003, n 211  
Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso clinico.  
Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 184, 9/8/2003
4. Decreto legislativo 24 febbraio 1997, n 46.  
Attuazione della direttiva 94/42/CEE concernente i dispositivi medici. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 54, 6/3/1997
5. Decreto legislativo 2 agosto 2005.  
Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici.  
Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 210, 9/9/2005
6. Decreto legislativo 26 maggio 2000, n. 187.  
Attuazione della direttiva 97/43/EURATOM In materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche.  
Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 157, 7/7/2000.
7. Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004  
Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.  
Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 43, 22/2/2005.
8. Determinazione AIFA  
Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.  
Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 76, 31/3/2008
9. Linee guida sugli studi osservazionali  
Decreto n. 11960, del 13/7/2004 della Regione Lombardia
10. Decreto Ministeriale 8 maggio 2003  
Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.  
Gazzetta Ufficiale, serie generale n. 173, 28/7/2003.
11. Decreto Legislativo, n. 196, 30 giugno 2003  
Codice in materia di protezione dei dati personali  
Disponibile nella versione aggiornata presso [www.garanteprivacy.it](http://www.garanteprivacy.it)
12. [www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.htm)
13. Kummar S, et al : Compressing drug development timelines in oncology using phase 0 trials.  
Nat Rev Cancer 7:131-9, 2007
14. Marchetti S, et al : The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to phase 0.  
Cancer 97:577-81, 2007
15. Zanni GR, et al : Microdosing: the new pharmacokinetic paradigm?  
Consult Pharm 21: 756-76, 2006
16. Doroshow JH, et al : Oncologic phase 0 trials incorporating clinical pharmacodynamics: from concept to the patient.  
Clin Cancer Res 14:3658-63, 2008
17. Seidenfeld J, et al : Participants in Phase1 Oncology Research Trials. Are they vulnerable?  
Arch Intern Med 168(1):16-20, 2008
18. REGULATIONS, European Biobank Maastrich  
Stelma FF, Dept Epidemiology, Maastrich University, 20031
19. 7° Rapporto Nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 2008