

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Sperimentazione clinica con radioterapia:
profilo etico, radioprotezionistico
e specialistico**

Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità
“Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia”

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN
05/19**

Istituto Superiore di Sanità

Sperimentazione clinica con radioterapia: profilo etico, radioprotezionistico e specialistico.

Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia"
2005, vii, p. 90 Rapporti ISTISAN 05/19

Nell'ambito del Progetto di Ricerca "Indicatori di Qualità in Radioterapia" si è formato un Gruppo di studio, con il coinvolgimento di specialisti in radioterapia oncologica, esperti in fisica medica, tecnici sanitari di radiologia medica, psicologi, esperti in giurisprudenza e in bioetica, che ha prodotto un rapporto sulle problematiche etiche sollevate dalle sperimentazioni cliniche in radioterapia. Le problematiche sono state esaminate alla luce dei codici etici internazionali e della normativa italiana sulla sperimentazione dei medicinali e sulla radioprotezione del paziente. Vengono trattati gli argomenti relativi al rapporto medico-paziente, le modalità di tutela, le caratteristiche dei protocolli di ricerca e delle figure professionali coinvolte. Vengono evidenziate alcune difficoltà del protocollo fra cui: la distinzione fra pratica sperimentale e sperimentazione, l'identificazione delle fasi sperimentali, la partecipazione delle professionalità specializzate in radioterapia, il problema degli esperti nei Comitati Etici. Infine vengono approfonditi gli aspetti psicologici del consenso nel paziente oncologico sottoposto a sperimentazione.

Parole chiave: Sperimentazione clinica, Radioterapia, Radioprotezione, Etica

Istituto Superiore di Sanità

Clinical trials with radiation therapy: ethics, radiation protection and specialist aspects.

Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità "Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia"
2005, vii, p. 90 Rapporti ISTISAN 05/19 (in Italian)

This document has been prepared by the Study Group on the ethical, radio-protection and specialist aspects of clinical trials with radiotherapy in the framework of the Project "Quality Assurance in Radiotherapy". The Group includes radiotherapists, physicists, technicians, psychologists, jurists and experts in bioethics. Italian regulations for protecting human subjects in clinical trials regarding medical products as well as in radiation therapy were considered and challenged towards international ethics codes. Differences and similarities in the field of clinical trials involving new drugs and new radiation therapy approaches have been analysed in detail. In particular, involvement of the experts in the Institutional Review Board (IRB), attention to irradiation doses, quality in performance of the irradiating devices, proper classification of trial phases, adequate information of the staff, attention to insurance contracts, just to mention some of the relevant points, have been discussed. The psychological aspects of informed consent in cancer patients have also been addressed.

Key words: Clinical trials, Radiotherapy, Radiation protection, Ethics

Si ringraziano Tiziana Talucci per il supporto di segreteria fornito per le riunioni del Gruppo di Studio e Franca Grisanti per la collaborazione per la preparazione del presente documento. Si ringraziano inoltre Vincenza Viti, responsabile del Progetto di Ricerca, e Antonella Rosi, responsabile della Unità Operativa 1, per il costante incoraggiamento.

Per informazioni su questo documento scrivere a: guidoni@iss.it, giustina.simone@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2005

Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità
“Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia”

Maurizio AMICHETTI	<i>Divisione di Radioterapia Oncologica, Ospedale Santa Chiara, Trento</i>
Cynthia ARISTEI	<i>Azienda Ospedaliera Policlinico Monte Luce, Perugia</i>
Luigi Franco CAZZANIGA	<i>Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale S. Anna, Como</i>
Vincenzo CERCIELLO	<i>Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Napoli</i>
Antonella CIABATTONI	<i>Divisione di Radioterapia, Ospedale S. Filippo Neri, Roma</i>
Luca CIONINI	<i>Dipartimento di Oncologia e Università di Pisa e AO Pisana, Pisa</i>
Renzo CORVÒ	<i>ASL 1 Regione Liguria, Presidi di San Remo e Imperia</i>
Marina DESSÌ	<i>ASL 8, Businco, Ospedale Oncologico, Cagliari</i>
Simona DONEGANI	<i>Associazione per la Ricerca Oncologica Multidisciplinare, Milano</i>
Carlo FALLAI	<i>Dipartimento di Radioterapia, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</i>
Pietro GABRIELE	<i>Ospedale Mauriziano, Torino e IRCCS, Candiolo (TO)</i>
Filippo GRILLO RUGGIERI	<i>Struttura Complessa di Radioterapia, Ospedali Galliera, Genova</i>
Laura GUIDONI	<i>Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Manuela MANFREDI	<i>Servizio di Radioterapia, IRCCS, Candiolo (TO)</i>
Brunello MORRICA	<i>Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Napoli</i>
Salvatore PARISI	<i>Radioterapia Oncologica, IRCCS, S. Giovanni Rotondo (FO)</i>
Giovanni PAVANATO	<i>Divisione di Radioterapia Oncologica, Azienda USSL 18, Rovigo</i>
Giovanni PENDUZZU	<i>Servizio di Radioterapia, IRCCS, Candiolo (TO)</i>
Assunta PETRUCCI	<i>Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Filippo Neri, Roma</i>
Ida RAMPONI	<i>Azienda Ospedaliera Ospedale Civile, Vimercate (MI)</i>
Filippo RUSSO	<i>Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale S. Vincenzo, Taormina (ME)</i>
Francesco SCIUMÉ	<i>Presidio Oncologico M. Ascoli, Taranto</i>
Giovanni SILVANO	<i>AO SS Annunziata, Presidio Ospedaliero “S.G. Moscati”, Taranto</i>
Giustina SIMONE	<i>Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Giampiero TOSI	<i>Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano</i>
Francesca TORTORETO	<i>Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma</i>
Vincenzo VALENTINI	<i>Divisione di Radioterapia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma</i>
Pier Luigi ZORAT	<i>Divisione di Radioterapia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso</i>

Coordinatori

Luigi Franco Cazzaniga, Laura Guidoni, Giustina Simone

Segreteria organizzativa

Tiziana Talucci *Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

INDICE

Acronimi	v
Premessa	vii
Introduzione	1
1. Il rapporto medico-paziente	5
1.1. Evoluzione del rapporto medico-paziente	5
1.2. Onere della proposta terapeutica	6
2. Sperimentazione e radioterapia	7
2.1. Sperimentazioni cliniche in oncologia	7
2.2. Radioterapia nella ricerca clinica con o senza farmaci	8
2.3. Ricerca e pratiche sperimentali	9
2.4. Confine tra sperimentazione e innovazione tecnologica	10
2.5. Radioterapia e medicina basata sull'evidenza	11
3. Modalità di tutela del medico e del paziente	15
3.1. Coinvolgimento dei radioterapisti oncologi nei protocolli di studio	15
3.2. Costruzione del protocollo di ricerca in radioterapia	16
3.3. Le fasi degli studi	21
3.3.1. Fase I	22
3.3.1.1. In oncologia e radioterapia	22
3.3.2. Fase II	23
3.3.2.1. In oncologia e radioterapia	24
3.3.3. Fase III	25
3.3.3.1. In oncologia e radioterapia	26
3.3.4. Fase IV	27
3.3.4.1. In oncologia e radioterapia	27
3.4. Doveri d'informazione	28
3.4.1. Consenso informato	29
3.4.1.1. Sperimentazione su minori e persone con ridotta capacità di comprensione ...	30
3.4.1.2. Requisiti del consenso e ruolo dell'informazione	32
3.4.1.3. Raccomandazioni per la costruzione del modulo di consenso informato	33
3.5. Assicurazione	35
3.5.1. Criteri ritenuti indispensabili per un'adeguata copertura assicurativa per le sperimentazioni aziendali	36
3.6. Organi di tutela: i Comitati Etici	38
4. Aspetti specifici della sperimentazione clinica con radioterapia	41
4.1. Collegialità	41
4.2. Obblighi del promotore e degli sperimentatori	42
4.2.1. Sponsor o promotore	42
4.2.2. Doveri dello sponsor o promotore	42
4.2.3. Esigenze dello sponsor: controllo, tempi e safety	43
4.2.4. Conflitto di interesse tra paziente, sperimentatore e proponente	44
4.3. Diritto/dovere di pubblicazione dei dati	45
4.3.1. Proprietà dei dati	46
4.4. Registro e database dei medicinali	47

5. Aspetti psicologici della sperimentazione	49
5.1. Proposta di adesione alla sperimentazione	49
5.2. Dimensioni psicologiche della sperimentazione che “uniscono” medico e paziente	52
5.2.1. Incertezza	52
5.2.2. Speranza	52
5.3. Meccanismi di difesa	53
5.4. Comunicazione della sperimentazione	54
5.4.1. Come comunicare	54
5.5. Specificità della radioterapia	56
5.6. Importanza del consenso: teoria del controllo	57
6. Normativa nazionale ed europea e linee guida internazionali	58
6.1. Principali riferimenti della normativa nazionale e delle Direttive europee sulla sperimentazione clinica	58
6.2. Riferimenti della normativa nazionale e internazionale sulla radioprotezione	60
6.2.1. Giustificazione	61
6.2.2. Ottimizzazione	64
6.2.2.1. Ruolo dell’esperto in fisica medica	67
6.2.3. Specifiche della normativa italiana	67
6.2.3.1. Gravidanza, allattamento, minore età	67
6.2.3.2. Assistenza e conforto ai pazienti	67
6.3. Ricerca medica in radioterapia: i principi di giustificazione e ottimizzazione	68
6.3.1. Giustificazione	68
6.3.1.1. Termini usati, dal DL.vo n. 187, allegato III	69
6.3.2. Ottimizzazione	70
Bibliografia	72
Appendice	
Selezione della normativa	77

ACRONIMI

ANIA	Associazione Nazionale fra le Imprese Assicuratrici
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
ALARA	As Low As Reasonable Achievable
BPC	Buona Pratica Clinica
BSS	Basic Safety Standard
CE	Comitato etico
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science
CNB	Comitato Nazionale di Bioetica
CRF	Clinical Record Form
CRO	Contract Research Organization
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical Target Volume
DL.vo	Decreto Legislativo
DLT	Dose Limiting Toxicity
DM	Decreto Ministeriale
EAN	European ALARA Network
EBM	Evidence Based Medicine
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EUD	Equivalent Uniform Dose
EUDRA	European Union Drug Regulatory Agency
FNaCE	Federazione Nazionale dei CE
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FLI-C	Functional Living Index-Cancer
GTV	Gross Tumour Volume
IAEA	International Atomic Energy Agency
ICH	International Committee on Harmonization
ICRP	International Commission on Radiological Protection
ICRU	International Commission on Radiation Units and measurements
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IRCCS	Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
LDR	Livelli Diagnostici di Riferimento
LENT-SOMA	Late Effect on Normal Tissue - Subjective, Objective, Management and Analytical scale
NIH	National Institutes of Health
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
OAR	Organs At Risk
PET	Positron Emission Therapy
PTV	Treatment Planning Volume
RCT	Randomized Clinical Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TBI	Total Body Irradiation
TCP	Tumour Control Probability
TSRM	Tecnici Sanitari di Radiologia Medica
VOI	Volumes of Interest
WHO	World Health Organization
WMA	World Medical Association

PREMESSA

Questo lavoro nasce nell'ambito del progetto "Indicatori di Qualità in Radioterapia" (Responsabile V. Viti) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), e in particolare dell'Unità Operativa 1 "Indicatori per trattamenti con fasci esterni selezionati per patologie" (Responsabile A. Rosi), all'interno del quale è stato istituito un Gruppo di Lavoro sulle "Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia" a cui hanno partecipato radioterapisti oncologi, esperti in fisica medica, tecnici sanitari di radiologia medica, psicologi e un giurisperito.

Il presente documento è il risultato delle riflessioni del Gruppo. Esso si prefigge di fornire una serie di informazioni e di riflessioni sui problemi e sugli aspetti peculiari della sperimentazione clinica in radioterapia, tenendo presente quanto dettato dalla normativa, quanto risulti dalla necessità di rispettare le esigenze e i diritti del paziente e il dovere di tutela nei confronti del radioterapista sperimentatore.

Alcuni dei principi enunciati sono ormai condivisibili e rappresentano un patrimonio della cultura medica dei cittadini italiani. Alcuni argomenti, invece, quali le pratiche sperimentali e la prassi corrente, lo sviluppo di nuove tecnologie, il confine tra sperimentazione e innovazione tecnologica, le similitudini e le differenze tra le sperimentazioni con le radiazioni ionizzanti e quelle con i farmaci, sono stati oggetto di dibattito all'interno del Gruppo.

Ci aspettiamo quindi che questi temi che hanno comportato un'attenta riflessione siano oggetto di ulteriori approfondimenti tra tutti i radioterapisti, con la speranza che la discussione si estenda anche a tutti coloro che si occupano di oncologia, indipendentemente dalla specializzazione.

Una prima discussione sulle problematiche approfondite nel documento ha avuto luogo nel corso del Workshop "La sperimentazione clinica con Radioterapia: il profilo etico, radioprotezionistico e specialistico" che si è svolto a Como il 26 novembre 2004.

Ci auguriamo che ci possano essere ulteriori confronti e dibattiti, che possano portare alla stesura di altri documenti, ben coscienti che in tema di etica non si potrà mai giungere a conclusioni definitive, anche per la continua evoluzione del "sentire" comune.

INTRODUZIONE

La necessità di dotarsi di strumenti di tutela nel campo della sperimentazione clinica, per salvaguardare i diritti fondamentali dell'individuo a fronte dell'enorme sviluppo delle scienze biomediche, è diventata sempre più evidente dopo la seconda guerra mondiale.

Il primo Codice Etico (vedi riquadro) può essere considerato il Codice di Norimberga (1), nato in risposta alle violazioni dei diritti umani messi in luce nel processo omonimo. A questo Codice si fa spesso risalire la nascita del principio di autonomia del paziente, con il diritto all'informazione e al consenso, liberamente espresso (primo principio).

L'evoluzione successiva è rappresentata dalla Dichiarazione di Helsinki (2), definita per la prima volta nel 1964. Si tratta di un Codice elaborato nell'ambito dell'Associazione Mondiale dei Medici (WMA, *World Medical Association*) per stabilire regole di comportamento nella ricerca medica e biomedica. Alla Dichiarazione di Helsinki nella sua forma più aggiornata si ispira il Codice di Deontologia medica della Federazione nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (3), che ne tiene conto nelle sue revisioni. La Dichiarazione di Helsinki e i principi in essa contenuti hanno subito negli anni numerosi adeguamenti di pari passo con l'evoluzione della ricerca medica e biomedica. Nella Dichiarazione si afferma che il bene collettivo non può prevalere sul bene del singolo e, contestualmente, che il progresso medico passa attraverso la ricerca, con tutti i rischi ad essa associati. Un secondo principio fa riferimento alla validità scientifica: la ricerca medica che coinvolge gli esseri umani deve essere conforme a principi scientifici universalmente accettati. Vengono prese in esame le tutele per i soggetti coinvolti, soprattutto quelli più vulnerabili, quali le persone che non sono in grado di esercitare tutti i loro diritti e/o di scegliere liberamente; viene inoltre ribadito che l'adesione deve essere volontaria e informata. Viene puntualizzato che deve esistere un protocollo della ricerca che deve essere valutato da un Comitato indipendente.

Nonostante la presenza di questo importante documento, che è alla base dei codici deontologici dei medici dei vari paesi, le violazioni dei diritti degli individui nelle sperimentazioni sono state numerose. Sono noti gli scandali sollevati negli USA alla fine degli anni '60 dalle notizie sulle sperimentazioni condotte su soggetti inconsapevoli, su carcerati, su bambini (4).

Si è sentita quindi la necessità di un mutamento tangibile nel rapporto medicina-società, al passo con l'avanzamento delle conoscenze, e delle applicazioni della tecnologia alla medicina. Questo processo ha coinciso con una rinnovata attenzione all'impatto delle scienze della vita sulla società e alle problematiche aperte dalle nuove scoperte della biologia e della medicina, con la nascita di una nuova disciplina, la Bioetica (vedi riquadro), con la codifica di principi semplici e universali da utilizzare come orientamento. Il *Belmont Report* (5), nato negli Stati Uniti su richiesta del Governo federale in seguito ad una serie di denunce su sperimentazioni non corrette, individua nel **rispetto, beneficio e giustizia** i tre cardini per muoversi nel complesso ambito dell'etica della sperimentazione che coinvolge gli esseri umani. Il **rispetto** include la capacità di autodeterminazione della persona, con la certezza che l'informazione sia stata compresa e che ci sia una libera scelta; il **beneficio** rappresenta la giustificazione in base all'aspettativa di un miglioramento della salute e include la valutazione che l'eventuale detrimento sia inferiore al possibile beneficio; la **giustizia** si riferisce alla necessità che i soggetti siano trattati equamente, includendo il diritto per tutti ad accedere alle sperimentazioni e a trarne un beneficio. Questi principi sono sempre in evoluzione e richiedono una certa discrezionalità nella loro applicazione ai casi pratici, in quanto si deve tenere conto delle

differenze culturali dei diversi Paesi in relazione alle modalità con cui viene rispettata la dignità dell'individuo o garantito il diritto alla salute.

La Dichiarazione di Helsinki (2) individuava, come accennato, un comitato di tutela, indipendente e multidisciplinare, per la verifica dei protocolli sperimentali: si è fatta strada la convinzione che fosse necessario creare organismi che potessero fornire garanzie della protezione dei soggetti partecipanti alla ricerca, del loro benessere, della loro sicurezza e dei loro diritti. Tali organismi simboleggiavano con la loro stessa esistenza la sfiducia nei confronti delle capacità autoregulatorie dei ricercatori e dei medici sperimentatori.

Etica

Etica è vocabolo derivante dal greco. I greci avevano due vocaboli nella loro lingua, *ἥθος* ed *ἦθος*, derivanti entrambi dalla stessa radice (che ritroviamo nell'italiano "consueto"). Entrambi volevano dire costume ma mentre il primo sembra essersi riferito maggiormente ad abitudini e consuetudini, il secondo sembra avere avuto più implicazioni astratte sia per la persona singola (indole, natura, carattere, inclinazione) sia per la collettività (costumi, usi). La filosofia etica esisteva già presso i greci. La traduzione latina con "morale" appare legittima (*mores* sono i costumi) ma forse fuorviante, per il fatto che si tende a caricare il termine morale di implicazioni religiose (e d'altronde esiste una teologia morale). Difficile scollare da etico l'equivalenza di buono/corretto e da non etico quella di cattivo/scorretto/sbagliato, che sono presenti nell'accezione del linguaggio corrente.

Etico ed etica in età moderna hanno avuto, comunque, le più disparate interpretazioni, il che indica, quantomeno, la difficoltà di definire un termine dalle molteplici interpretazioni. Secondo un diffuso vocabolario della lingua italiana (Zingarelli, Zanichelli ed.) etica è (tra l'altro) "Filosofia morale. Scienza dei costumi e delle relazioni sociali, dei doveri e dei diritti." L'etica medica è dunque l'etica applicata alla medicina, una scienza che studia come la medicina debba porsi in un contesto di relazioni sociali tra persone che hanno diritti e doveri.

Bioetica

Il termine bioetica è una invenzione recente; si tratta di una parola composta derivante dalla fusione di bio (un prefisso che ha conosciuto linguisticamente un immenso successo) e di etica. Il suo ingresso nell'uso, sia pure da parte di una elite specialistica, è dovuto al fatto che esprime qualcosa di specifico per cui altre parole sono inadeguate. Il termine bioetica apparve nel 1970, in lingua inglese, nel titolo di un libro pubblicato dall'oncologo Van Rensselaer Potter: *Bioethics: bridge to the future*.

La bioetica è dunque una nuova disciplina che ha come finalità la "riflessione etica nell'area della biomedicina, della biotecnologia e della prassi medica". Di fatto la bioetica si è sempre storicamente occupata di problematiche connesse con le nuove tecnologie in senso lato che facevano dell'uomo un manipolatore della "vita". Tra gli argomenti all'ordine del giorno in tutti i comitati bio-etici del mondo vi sono e vi sono stati lo studio del genoma, le manipolazioni dell'embrione e del feto, la terapia genica, i trapianti, i fattori di crescita, le cellule staminali, la clonazione, ecc. In tal senso non sembrerebbe esservi una perfetta identità tra etica medica e bioetica, che potrebbe essere definita una parte "specialistica" della etica medica. Limiti e distinzioni non sono tuttavia così netti tanto che il Comitato Nazionale per la Bioetica si è occupato anche di tematiche del tutto generali, ad esempio il consenso informato. Per sua parte uno specialista di bioetica come Giovanni Berlinguer ha potuto parlare di bioetica del quotidiano, alludendo alle decisioni "critiche" che il medico si trova a dover prendere con i suoi pazienti quotidianamente.

Questi Comitati, che meglio si potrebbero definire Comitati di Etica, ma che la normativa ha in seguito identificato come "Comitati Etici" (CE), sono nati inizialmente in modo spontaneo e con caratteristiche diverse, come luogo di riflessione e di dibattito etico sulla tutela dei soggetti coinvolti nella ricerca medica.

Anche in Italia si sono formati spontaneamente con caratteristiche multidisciplinari e pluralistiche, inizialmente destinati alla riflessione e alla consulenza sulle implicazioni etiche sia nella pratica medica corrente sia nelle attività sperimentali.

Le prime esperienze in questo campo, risalgono alla fine degli anni '80 e ai primi anni '90. Un forte impulso all'istituzionalizzazione dei CE in Italia è arrivato dall'emanazione del Decreto Ministeriale 27 aprile 1992 (6) che regolamentava la sperimentazione di medicinali e

recepiva le prime *Good Clinical Practice* (GCP), o Buona Pratica Clinica (BPC). Già da allora il parere dei CE, laddove presenti, assumeva carattere vincolante.

Successivamente, il Decreto Ministro della Sanità del 15 luglio 1997 (7) ha recepito le Linee guida europee (note con la sigla CPMP/ICH/135/95), frutto di un'azione di armonizzazione condotta dall'*International Committee on Harmonization* (ICH), che ha affidato ai CE, con caratteristiche molto codificate, il compito di verificare i protocolli di ricerca, al fine di offrire pubblica garanzia del rispetto dei diritti e del benessere di coloro che vengono sottoposti a sperimentazione clinica di medicinali. La valutazione si estende, oltre che al protocollo di studio, all'idoneità degli sperimentatori, delle strutture, dei metodi e del materiale e alle modalità per ottenere il consenso informato. I CE sono inoltre tenuti ad effettuare un monitoraggio sulla sperimentazione durante il suo svolgimento (DM 18 marzo 1998) (8).

In una prima fase di applicazione delle nuove normative questi organismi hanno continuato ad avere compiti più vasti e meno definiti in relazione alla pratica clinica, complice l'identificazione nel testo del Decreto delle due tipologie della terminologia anglosassone: Comitati di revisione dell'istituzione (*Institutional Review Board*) e EC (*Ethics Committee*).

In seguito si è aperto un dibattito promosso a livello nazionale, rivolto a separare i compiti dei Comitati investiti dei ruoli di valutazione e di autorizzazione delle sperimentazioni, con i relativi obblighi di monitoraggio, e dei Comitati specificamente dedicati alla consulenza etica in sanità pubblica. In relazione a queste tematiche il Comitato Nazionale di Bioetica (CNB), organo di consulenza della Presidenza del Consiglio e riferimento autorevole a livello nazionale, ha predisposto un proprio documento (Orientamenti per i CE in Italia), approvato nella riunione plenaria del 13 luglio 2001 (9). Nella preparazione di questo documento il CNB ha promosso un dibattito pubblico nazionale rilevando che molti problemi restano aperti, mettendo in luce trasformazione quantitativa e qualitativa della ricerca biomedica con l'apertura di nuovi orizzonti che impongono di elevare gli standard di protezione della sicurezza e dei diritti dei soggetti coinvolti nelle ricerche. Per esempio, fra i tanti aspetti, è stato ribadita l'opportunità che "il ruolo dei CE si estenda anche ad altri tipi di sperimentazione, oltre a quella sui farmaci, e influisca maggiormente sugli orientamenti bioetici dei servizi sanitari, senza tuttavia interferire nelle singole decisioni cliniche, le quali sono di pertinenza degli operatori e devono essere assunte nel rispetto dell'autonomia dei pazienti".

Questo dibattito non si è concluso, ma, mentre CE locali operano sempre più strettamente nella valutazione dei protocolli sperimentali, in cui il loro parere è obbligatorio e vincolante, e sono solo sporadicamente investiti in questioni di consulenza non vincolante, esistono altri tipi di Comitati che operano sul territorio fornendo consulenza e stimolando la discussione e la formazione su temi diversi dalla sperimentazione.

Resta comunque difficile tenere conto di tutte le possibili e complesse funzioni che può assumere questo organismo: il contesto pluralistico e la metodologia interdisciplinare rappresentano due tratti caratteristici e irrinunciabili per il suo corretto funzionamento, anche nel caso in cui si tratti dei Comitati di valutazione delle sperimentazioni. A questo proposito, va sottolineato che il quadro legislativo è in evoluzione dopo il recepimento della nuova Direttiva Europea sulle GCP in un recente DL.vo 24 giugno 2003, n. 211 (10) entrato in vigore il 1° gennaio 2004. Anche il ruolo dei Comitati e il loro modo di lavorare saranno modificati, rafforzandone il compito di fornire tutele ai pazienti e darne pubblica garanzia.

Le tutele per gli individui che partecipano alla sperimentazione rientrano in un quadro complesso, che spazia da norme giuridiche a codici deontologici fino a indicazioni morali sia nazionali che internazionali.

L'Italia ha recepito in una Legge la cosiddetta Convenzione di Oviedo (11) relativa alla "Protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina", convenzione sottoscritta da 29 Paesi europei. Fino ad oggi il

testo italiano non è stato depositato: di conseguenza, al momento attuale la Convenzione non può dirsi tecnicamente in vigore nell'ordinamento italiano. Tuttavia è importante sottolineare che in questo testo si ribadiscono in forma di legge i principi fondamentali contenuti nei codici etici. Ciò comporta un ampliamento degli obblighi di legge anche nelle ricerche che non si configurano come sperimentazione clinica dei medicinali. Nella Convenzione di Oviedo si identificano esplicitamente le condizioni per effettuare una ricerca (art. 16): che non esistano metodi alternativi paragonabili per efficacia alla ricerca su esseri umani; che i rischi non siano sproporzionati rispetto ai potenziali benefici; che il progetto di ricerca sia stato approvato dall'organo competente dopo un esame indipendente del contenuto scientifico, dopo un giudizio dell'importanza dell'obiettivo e dopo una valutazione pluridisciplinare sul piano etico; che il soggetto coinvolto sia informato dei propri diritti e delle garanzie di legge; che il consenso sia stato dato in modo espresso, specifico e scritto e possa essere revocato in ogni momento. Nell'art. 5 si sottolinea inoltre che ogni intervento nel campo della salute richiede che la persona coinvolta abbia consentito al trattamento liberamente e dopo adeguata informazione.

1. IL RAPPORTO MEDICO-PAZIENTE

1.1. Evoluzione del rapporto medico-paziente

Sin dalle origini della medicina occidentale il rapporto tra medico e malato si è andato configurando nella tradizione del Codice Ippocratico: il dovere del medico è fare il bene al paziente e il dovere di questi è di accettarlo. L'atteggiamento paternalistico, che per 24 secoli dominerà i rapporti tra medico e paziente, si fonda nella consapevolezza del medico ippocratico di essere l'interprete unico e autorizzato della salute e della malattia.

La certezza che il medico operi per il bene del malato ne riconosce implicitamente l'autorità e la responsabilità morale. Ad un'autorità del medico così configurata corrisponde, necessariamente, il dovere di obbedienza da parte del malato: la malattia è qualcosa che turba l'ordine naturale delle cose, il medico è l'unico abilitato ad intervenire, il paziente non ha né le conoscenze né l'autorità morale per contrastare il volere del medico che sa quale sia il bene per il paziente. Il consenso all'atto medico viene ritenuto implicito nella stessa richiesta di aiuto da parte del paziente.

Negli anni, e soprattutto nel ventesimo secolo, questo rapporto si modifica. Il sapere medico si associa sempre più a conoscenze tecniche, le specializzazioni frammentano le responsabilità e comincia a farsi strada la consapevolezza che l'atteggiamento paternalistico accresce la separazione tra medico e paziente, il quale gioca un ruolo del tutto subalterno rispetto al professionista che può, secondo scienza e coscienza, rifiutare di acconsentire a desideri, scelte e atti di un paziente, per il bene dello stesso soggetto.

Con il Codice di Norimberga (1946) (1) il principio di autonomia si afferma in modo evidente, non rimanendo relegato alla sola ricerca biomedica ma consolidandosi anche in relazione alla normale pratica medica, soprattutto nei casi in cui sia necessario fare delle scelte o siano presenti rischi.

Anche l'articolo 32 della Costituzione italiana, del 1947, prevede che nessuno possa essere sottoposto a trattamento medico-chirurgico contro la propria volontà, salvo che una specifica legge non disponga altrimenti (accertamenti e trattamenti sanitari obbligatori, malattie infettive e diffuse, ecc.) o nei casi in cui il paziente non sia in grado di esprimere la propria volontà e contemporaneamente versi in pericolo di vita e il trattamento risulti improcrastinabile.

Il diritto all'informazione, non solo per rendere più accettabile la terapia, ma anche per poterla eventualmente rifiutare, si consolida e muta profondamente il rapporto medico-paziente. Da parte medica, questo diritto viene visto come una via per garantire adesione volontaria, consapevole. La via per garantire l'adesione volontaria ai trattamenti medici è rappresentata dal cosiddetto Consenso informato, di cui si parla in altra parte del documento.

Nel 1992 il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) ha redatto un documento, "Informazione e consenso all'atto medico" (12) che si configura come un'autorevole riflessione attorno ai problemi della informazione e del rapporto medico-paziente. I problemi aperti dalla nuova visione dei doveri e delle responsabilità sia del medico sia del paziente in questo nuovo rapporto non sono infatti di poco conto, a partire dalla considerazione che il rapporto è fortemente squilibrato in termini di conoscenza e di capacità decisionale, proprio nelle situazioni in cui le scelte possono essere più critiche. Inoltre il rapporto in molti casi è suddiviso fra figure diverse in quanto più medici possono cooperare per restaurare lo stato di salute, anche se la responsabilità della cura è sempre di una figura definita e specifica. Il rapporto con il medico di base dovrebbe essere riconsiderato e possibilmente rivalutato, in quanto questa figura dovrebbe essere il punto centrale della richiesta di salute del paziente e dovrebbe conoscere sia

la personalità sia la storia clinica delle persone a lui affidate. I rapporti fra le varie figure professionali sono oggettivamente difficili per molti motivi, inclusi quelli pratici. Inoltre lo stesso paziente è in genere sostenuto da figure familiari, presenti soprattutto nel caso di malattie gravi e impegnative quali i tumori, o in situazioni che possono gravemente incidere sulla solidità psicologica del paziente (età, stato della malattia, conseguenze temporanee o permanenti della terapia ecc). Ecco quindi che il rapporto medico-paziente si complica e richiede di essere aggiornato.

Il nuovo rapporto medico paziente sottolinea il principio della reciproca fiducia e del reciproco rispetto, per poter giungere alle scelte più adatte per il paziente.

Anche l'adesione ad un programma sperimentale dovrebbe essere improntato alla massima fiducia nella capacità del medico di proporre la partecipazione sulla base di un possibile beneficio e comunque senza spersonalizzare la prestazione medica.

1.2. Onere della proposta terapeutica

Eventi recenti dimostrano sempre più frequentemente che il paziente chiede un trattamento specifico, ritenendo, a torto o a ragione, che sia quello più indicato per la sua situazione. Non si tratta di cosa nuova. Molti ricorderanno che solo alcuni anni fa vi è stato un periodo in cui i pazienti ricercavano i Centri che disponevano di acceleratori lineari, in una epoca in cui la dotazione standard era ancora rappresentata da unità di cobaltoterapia, non diversamente da quanto accade ora per altri tipi di innovazioni tecnologiche.

Più recentemente numerosi pazienti sono stati indirizzati da colleghi, per lo più di altre specialità, in due specifici Centri esteri per effettuarvi la radiochirurgia con la convinzione, non basata su evidenze cliniche, che la nuova tecnica fosse più efficace. Si sorvoli sulla frequente inappropriatezza delle indicazioni, si sorvoli anche sul sospetto di mercimonio di certe indicazioni, ma è difficile negare che parte dei problemi derivati sono nati dall'ingresso della radiochirurgia nel ristretto e rissoso novero delle terapie "miracolose". Chi ha consigliato alternative ragionevoli ha dovuto subire reazioni rabbiose e accuse di negare al paziente la speranza e la vita.

Il rapporto decisionale tra medico e paziente è complesso: da un lato il medico ha il dovere di informare secondo scienza e coscienza su quali sono le possibili opzioni, dall'altro il paziente ha il diritto di accettare o meno, in libertà e consapevolmente, le varie proposte. Si deve, comunque, ribadire che il medico non può essere costretto ad effettuare un certo trattamento in base alle richieste e alle convinzioni del paziente, dato che ne verrebbe meno la propria autonomia; non appare etico neppure che il medico sia forzato ad esprimere un assenso alle richieste del paziente quando in scienza e coscienza ritiene che l'indicazione non sia corretta o che vi siano alternative, tra le quali anche l'astensione terapeutica, altrettanto valide.

Inoltre, se va riconosciuta a tutti la libertà di indirizzare verso una certa opzione terapeutica, appare opportuno e necessario che sia il radioterapista oncologo ad esprimere una valutazione di merito quando l'indicazione concerne il suo specifico professionale. In altre parole, appare improprio che altre persone, altri medici, altri specialisti esprimano un'indicazione di carattere radioterapico in un contesto formale professionale.

Non può che essere il radioterapista a scegliere l'indicazione al trattamento radiante e come realizzare tecnicamente il trattamento stesso per raggiungere l'obiettivo clinico prefissato, e a proporre le sue scelte al paziente.

2. SPERIMENTAZIONE E RADIOTERAPIA

2.1. Sperimentazioni cliniche in oncologia

In Italia, l'oncologia è il campo in cui si effettua il maggior numero di sperimentazioni sull'uomo.

Secondo i dati rilevati dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (Bollettino Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia) (13) il gruppo antineoplastici e immunomodulatori è stato costantemente quello maggiormente soggetto a sperimentazione con medicinali negli anni 2000-2003 (Tabella 1).

Tabella 1. Percentuale di sperimentazione su antineoplastici e immunomodulatori negli anni 2000-2003

Gruppo anatomico principale	2000 %	2001 %	2002 %	2003 %
Antineoplastici e immunomodulatori	29,2	28,2	33,3	34,4
Antimicrobici generali per uso sistemico	12,5	13,0	7,7	8,4
Sistema nervoso	10,8	12,1	10,9	8,4
App. gastrointestinale e metabolismo	9,0	9,6	6,1	9,2
Sistema cardiovascolare	6,8	6,5	8,0	6,4
Sangue e organi emopoietici	7,0	6,8	7,9	9,6
Sistema muscoloscheletrico	5,7	5,8	6,4	6,0
Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	7,0	5,1	2,9	5,2
Sistema respiratorio	4,6	3,2	4,2	3,6
Vari	2,2	4,2	4,6	1,2
Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	2,4	1,8	2,9	2,0
Organi di senso	1,7	1,8	2,5	2,4
Dermatologici	1,3	1,4	2,5	2,8
Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,0	0,5	0,2	0,4
<i>Totale assoluto</i>	<i>545</i>	<i>570</i>	<i>522</i>	<i>250</i>

All'interno di questo Gruppo Anatomico Principale, il Sottogruppo Terapeutico degli antineoplastici propriamente detti, a sua volta rappresenta la percentuale più alta tra i farmaci sperimentati (Tabella 2).

Tabella 2. Percentuale di sperimentazione all'interno del primo gruppo anatomico

Sottogruppo terapeutico antineoplastici e immunomodulatori	% sul gruppo
Antineoplastici e immunomodulatori totali (580)	100
Antineoplastici	64,7
Agenti ad azione immunostimolante	15,9
Agenti ad azione immunosoppressiva	14,8
Terapia endocrina	4,5
Altro	0,2

In questo quadro appare ovvio che, tra le numerose patologie neoplastiche sottoposte a sperimentazione, ve ne siano molte in cui la radioterapia rappresenta un mezzo terapeutico da

prendere in considerazione, a volte, perché si tratta di un trattamento collaterale rispetto a quello sottoposto a studio, altre, perché è un trattamento fondamentale oppure alternativo.

Si può stimare che, tra le sperimentazioni in campo oncologico, una percentuale compresa tra il 10 e il 20% comporti l'uso della radioterapia da sola o in associazione ad altri trattamenti.

Molte sperimentazioni farmacologiche, pur prevedendo l'uso integrato della radioterapia, erroneamente non la citano ritenendola un fattore invariante e quindi non oggetto della sperimentazione.

Infine deve essere segnalato che dopo un lungo periodo di disinteresse, di recente sono apparsi nella letteratura radioterapica alcuni articoli concernenti l'impiego della radioterapia nel trattamento delle malattie non neoplastiche, anche di quelle che storicamente non venivano trattate mediante teleroentgenoterapia negli anni '30-'50 (14).

2.2. Radioterapia nella ricerca clinica con o senza farmaci

L'interesse crescente sui problemi etici della sperimentazione sull'uomo si è accentuato negli ultimi anni insieme ad un aumento della sensibilità etica riguardo tutti gli aspetti della medicina. Le disposizioni legislative che l'Italia insieme ad altri stati ha posto in vigore sono rappresentative di questo diffuso sentimento della cultura occidentale.

Questa attenzione etica si riflette anche sulla radioterapia, sebbene sembri essere meno enfaticizzata, perché chi opera in questa specializzazione fa un minore uso e prescrizione di farmaci rispetto ai cultori di altre discipline, in primo luogo l'oncoematologia. Il fatto però che, in radioterapia, il conflitto d'interesse del radioterapista con quello dell'industria farmaceutica e della collettività sia meno stridente, non deve confondere e oscurare i problemi etici collegati alla sua attività professionale, anch'essi importanti al di là degli aspetti di radioprotezione.

I radioterapisti sono già abituati ad una visione "radioprotezionistica", anche per quanto riguarda la sperimentazione, e non sono messi a disagio dalle recenti disposizioni legislative se non per l'aumento di impegno burocratico che queste comportano.

Per quanto riguarda invece altri aspetti della sperimentazione in radioterapia la complessità può essere maggiore.

In radioterapia è possibile effettuare sperimentazioni con farmaci, con radiazioni ionizzanti o con entrambi. In altri casi la sperimentazione riguarda i radiofarmaci.

Nelle sperimentazioni con farmaci, l'oggetto della sperimentazione può riguardare il solo farmaco, ma si può di volta in volta verificare che questo non abbia interferenza con la radioterapia, che interferisca o che si sospetti interferisca con essa.

Vi sono poi altri protocolli che coinvolgono la sperimentazione in radioterapia e in cui il medico specialista in radioterapia non compare come né come "sperimentatore principale" né come "co-sperimentatore". Oggi in Italia troviamo protocolli di:

- radioterapia stereotassica (*Cyberknife*, *Gamma-Knife*) presentati da neurochirurghi;
- *tomotherapy* o programmi di piani di cura radioterapici con Terapia ad Emissione Positronica (PET) presentati dai medici nucleari;
- radioterapia intraoperatoria presentati da chirurghi;
- brachiterapia prostatica presentati da urologi;
- trattamenti radianti di tumori cutanei presentati da dermatologi;
- programmi condizionanti i trapianti di midollo includenti la *Total Body Irradiation* (TBI) presentati da ematologi o oncologi pediatri;
- associazioni chemio-radioterapiche presentate da oncologi medici.

In tutte queste situazioni il radioterapista “deve entrare in gioco” in prima persona e i CE non dovrebbero accettare protocolli senza questo requisito.

Preme osservare che l'oncologia rappresenta un caso particolare rispetto ad altri campi della medicina, sia perché la nostra cultura associa al cancro un'immagine di morte superiore a quella associata a qualsiasi altra patologia, sia perché questa immagine collettiva corrisponde effettivamente a un'elevata probabilità di soffrire e di morire.

Gli studi sperimentali sull'uomo in questa patologia sono spesso valutati positivamente anche quando comportato un rischio elevatissimo, che non appare più così alto se paragonato all'ipotetico beneficio che si vuole conseguire. A volte il paziente può accettare di rischiare la vita, o sofferenze iatrogene, se la speranza condivisa con il medico è quella di salvare la vita stessa o di alleviare la sofferenza della malattia.

Le fasi in cui sono classificati gli studi clinici hanno un impatto psicologico e etico diverso in oncologia rispetto ad altri campi. Una fase prima, ad esempio, per individuare la massima dose tollerabile di una cura, può essere giustificata in una neoplasia in stadio avanzato, in cui le terapie convalidate sono già state effettuate e non sono più indicate o proponibili, e la cura proposta può rivelarsi efficace. Tuttavia anche in questo caso è necessario fare estrema attenzione agli effetti collaterali o al possibile disagio o danno, in quanto si tratta di pazienti che, essendo terminali, sono da considerarsi estremamente vulnerabili. In oncologia, spesso la massima dose tollerabile è molto vicina alla minima dose letale.

2.3. Ricerca e pratiche sperimentali

La Legge individua una differenza sostanziale tra ricerca biomedica e pratica sperimentale. Nell'allegato III del DL.vo 187/2000 (15) per l'attuazione della direttiva 43/97/EURATOM riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche, è definita “Ricerca medica e biomedica con radiazioni: ogni indagine sistematica nel campo della salute volta a sviluppare e o contribuire la conoscenza e la pratica medica che comporta esposizione a radiazioni ionizzanti di volontari.” Mentre per “Pratica medica sperimentale” si intende “ogni procedura diagnostica o terapeutica innovativa e/o sperimentale effettuata da un medico specialista sotto la sua diretta e personale responsabilità e alla quale il malato liberamente consente nell'attesa di un beneficio non altrimenti conseguibile”. Le stesse definizioni si possono ritrovare quasi identiche nel Codice di Deontologia medica (3).

La prima non richiede commenti, la seconda individua quelle pratiche che possono essere proposte al paziente quando ogni altro tipo di cura è stato fallimentare, quando di fronte a una prognosi infausta il medico di concerto con il paziente si avvale di una terapia che ha “speranza” di cura ma non ancora provata efficacia.

Ma la caratteristica di una pratica sperimentale è l'eccezionalità della sua applicazione; qualora le condizioni portassero ad un uso sistematico non potremmo più parlare di pratica sperimentale, ma si dovrebbe definire protocollo di studio e seguire i percorsi della sperimentazione clinica.

Un'accezione che può essere condivisa è quella riportata dal *National Institute for Health* (NIH) nel suo sito in cui spiega ai potenziali pazienti i confini della sperimentazione clinica: “Uno studio clinico o un protocollo di sperimentazione clinica è una ricerca volta a rispondere a specifiche domande rispetto a nuove terapie o a nuovi modi di utilizzare trattamenti già noti, allo scopo di stabilire se il nuovo farmaco o il nuovo trattamento sia sicuro ed efficace”. Il *National Cancer Institute* aggiunge che “un nuovo protocollo terapeutico deve essere definito studio clinico quando ha le caratteristiche di uno studio prospettico su un certo numero di esseri

umani specialmente disegnato per fornire risposte in relazione alla sicurezza o all'efficacia del trattamento che viene proposto in alternativa a quello esistente, anche in considerazione a benefici quali la qualità della vita, i costi o altro”.

Una delle caratteristiche della ricerca clinica è la sistematicità, che impone la verifica da parte di un CE come organo che fornisce pubblica garanzia anche secondo la normativa sulla sperimentazione con radiazioni (15). L'altra caratteristica è l'innovazione rispetto ad una terapia consolidata da considerarsi come protocollo clinico standard. Certamente vanno considerati studi clinici sistematici quelli in cui esiste un protocollo in cui si identificano a priori obiettivi, disegno dello studio, e modalità di conduzione dello stesso, con i criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti. Studi dove i rischi o i disagi per il paziente sono considerevoli dovrebbero sempre essere considerati sperimentali e ricadere nelle tutele della legge, anche se effettuati su pochi individui.

2.4. Confine tra sperimentazione e innovazione tecnologica

Gli studi effettuati con radioterapia per provare nuove tecniche, dosi, volumi, frazionamenti devono essere considerati come sperimentazione a tutti gli effetti. Ovviamente si intende per studio la verifica di un protocollo innovativo e non una ripetizione di studi già pubblicati anche in altri paesi e disponibili in letteratura. Non regge l'argomentazione che la scoperta delle radiazioni è storia più che secolare e che i suoi effetti biologici sono ben noti e studiati; così come per i farmaci la legge (ma anche il buon senso) afferma che “...nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali...”, analogamente, ogni qualvolta il trattamento radiante sia erogato con nuova modalità o indicazione, esso deve essere esaminato sotto questa luce. Altrettanto, un esperimento che comporti l'uso di un farmaco che può interferire con la radioterapia modificando la risposta biologica del tumore o dei tessuti sani, esso deve essere considerato alla stregua di una nuova associazione, e sottostare a tutti i controlli che la legge e la buona pratica richiedono in questi casi.

Ovviamente questa è la linea di principio; non tutte le innovazioni tecnologiche possono essere considerate sperimentazione. Se nel passato avessimo usato per ogni evoluzione migliorativa questo principio, il percorso che ha portato alla attuale radioterapia sarebbe stato molto più lungo.

Tutta la storia della medicina è segnata da progressi ottenuti talvolta con ardimento e solo in base a intuizioni. Quello che deve essere sempre presente nella mente dello sperimentatore è che se da una parte l'eventuale beneficio è goduto dal paziente, dalla collettività e dallo sperimentatore stesso, l'eventuale costo biologico è pagato, in caso di fallimento, esclusivamente dal primo soggetto.

Il confine tra sperimentazione e semplice innovazione tecnologica risulta dunque sfumato. Esso non può essere definito a priori da linee guida, tanto meno da leggi. Quest'incertezza presenta da un lato l'aspetto positivo di lasciare ampio margine discrezionale nella direzione di un continuo miglioramento, dall'altro l'aspetto negativo che gli specialisti del settore, in questo caso i radioterapisti devono portare sulle spalle la grande responsabilità morale, prima ancora che scientifica, di soppesare l'impatto curativo di una nuova tecnica e gli spostamenti d'allocazione delle risorse che la collettività sarebbe costretta a sopportare qualora diventasse diffusa.

Possedere apparecchiature e capacità di effettuare una determinata terapia non coincide sempre con la sua appropriatezza. C'è, infatti, il pericolo che non siano le richieste dell'utenza a indurre lo sviluppo di una tecnologia ma, al contrario, che sia la disponibilità di quest'ultima a generare il bisogno. Questo meccanismo perverso è reale e non si può negare che spesso l'utilizzo di una tecnica d'avanguardia rappresenti solo un motivo di *marketing* per la struttura sanitaria o per il medico che la applica, a volte al di fuori delle indicazioni per le quali è dimostrata efficace.

Il possibile conflitto d'interesse tra sperimentatore, collettività, paziente e azienda farmaceutica è qui riproposto con la semplice sostituzione dell'ultima figura del gruppo dove, in luogo della casa farmaceutica, sta il produttore di apparecchiature elettromedicali.

La Radioterapia Oncologica è una branca dell'Oncologia Clinica ad alto contenuto tecnologico. L'evoluzione tecnologica ha accompagnato tutta la sua storia ed è stata tumultuosa negli ultimi decenni. Il passaggio dalla roentgenterapia alla cobaltoterapia e da questa agli acceleratori lineari ha segnato gli ultimi cinquanta anni. L'avvento dei computer ha accelerato e dilatato il fenomeno.

Lo sviluppo di una nuova tecnologia non deve necessariamente essere successivo ad uno studio clinico, pur potendo avere tutta la dignità di uno studio formale. Alla dibattuta questione su quando una pratica radioterapica possa passare all'uso corrente e quando invece essere considerata sperimentale, non esiste una risposta valida per tutte le situazioni, ma si può affermare che il riferimento sia il migliore livello di evidenza scientifica internazionale, sia nel caso di radiazioni convenzionali che non. In altre parole, il migliore livello di evidenza pubblicato può anche essere inferiore al desiderabile, ma colui che si colloca almeno a tale livello può operare nella routine con buona pace di coscienza.

Infatti per potersi definire clinico, uno studio deve avere come oggetto un quesito concernente gli effetti sull'essere umano in un contesto che per la radioterapia sia terapeutico. Ogni qual volta la tecnologia è finalizzata ad ottenere miglioramenti nell'erogazione del trattamento per dosi, volumi e indicazioni convenzionali e rappresenta l'evoluzione di una tecnica già ampiamente usata per quel contesto clinico, può non essere considerata formalmente "sperimentale". Ciò che caratterizza la sperimentazione è il contesto clinico che fa da sfondo ai mezzi impiegati e agli *end-point* da valutare. In altre parole non è la tecnica nuova che conta ma conta che sia nuovo il contesto clinico (dosi totali, frazionamenti, volumi bersaglio, indicazioni, associazioni terapeutiche) in cui viene applicata quella tecnica.

Il contesto clinico radioterapico può essere delineato dalle dosi totali, frazionamenti, volumi bersaglio, indicazioni, associazioni terapeutiche. Se la tecnica nuova non interviene a modificare qualche parametro di questo contesto, la ricerca non è "clinica" e il campo è sbarazzato da qualsiasi problema etico, potendosi condurre ogni esperimento a livello tecnico-industriale. Al momento del suo utilizzo sull'uomo la tecnica nuova sarà già stata sottoposta ai controlli di rigore.

Quando, per contro, qualcuno dei parametri sopra elencati è modificato, la nuova tecnica dovrà essere provata sull'essere umano prima di poter diventare di pratica corrente, e la ricerca dovrà sottostare a tutti i vincoli etici e legali di quelle cliniche.

2.5. Radioterapia e medicina basata sull'evidenza

Circa cento anni fa veniva effettuata la prima sperimentazione clinica controllata, dal medico danese, premio Nobel nel 1926, Johannes Andreas Grib Fibiger che fu il primo a introdurre il metodo della randomizzazione nella selezione dei pazienti per verificare l'efficacia del siero antidifterico, rievocata su un numero monografico del *British Medical Journal* (16).

Non più di trent'anni fa l'epidemiologo inglese Archibald Cochrane suggeriva di rendere disponibili a tutti i pazienti solo gli interventi sanitari di documentata efficacia e più recentemente affermava che tutte le azioni cliniche dovevano essere basate su solide prove quantitative derivanti da una ricerca statisticamente solida.

Più recentemente veniva precisato il concetto e i principi della medicina basata sull'evidenza (EBM, *Evidence Based Medicine*) da Sackett *et al.* (17).

Queste sono solo alcune delle tappe che hanno segnato l'avvio di un metodo sistematico per la verifica delle nuove proposte terapeutiche o diagnostiche, cogliendone gli aspetti positivi senza voler affermare che ogni intervento medico deve essere basato su un'evidenza ricavata da studi clinici di grande respiro, a causa della complessità delle patologie e della necessità di utilizzare sempre l'approccio più umano e meno spersonalizzato alla medicina e senza cadere nel riduzionismo.

La definizione più comunemente utilizzata per il termine EBM riguarda "L'uso cosciente, esplicito e giudizioso delle evidenze correnti più accreditate in merito ad una problematica clinica, sul processo decisionale riguardante la cura del paziente: questo vuol dire la capacità di integrare l'esperienza clinica individuale con le migliori evidenze cliniche disponibili dalla ricerca sistematica" (18). L'integrazione di queste due componenti nel processo decisionale aumenterebbe la possibilità di ottenere risultati clinici ottimali e garantirebbe una buona qualità di vita per il paziente trattato.

L'uso della EBM è centrale per gli organi della sanità per definire gli interventi diagnostici terapeutici di documentata efficacia, e, per il medico, per individuare la strada migliore per la cura del suo paziente.

Esistono diversi livelli di evidenza, ma esistono anche diversi modi di classificarli.

L'*Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* (19) propone questa classificazione generale:

- 1a Revisione sistematica di studi clinici randomizzati
- 1b Studio clinico randomizzato (RCT, *Randomized Clinical Trial*) individuale
- 1c Studio clinico con risultato "tutti o nessuno"
- 2a Revisione sistematica di studi di coorte
- 2b Studio di coorte individuale (incluso studio clinico randomizzato di bassa qualità)
- 2c Ricerche sui risultati; studi epidemiologici
- 3a Revisione sistematica di studi caso-controllo
- 3b Studio individuale caso-controllo
- 4 Serie di casi e studi di coorte e caso-controllo di bassa qualità
- 5 Opinione di un esperto senza valutazione critica esplicita o basata sulla fisiologia, ricerca di laboratorio o "principi di massima"

Il *National Cancer Institute* (20) propone differenti livelli di evidenza per gli studi clinici oncologici nell'adulto ordinati secondo due scale che insieme danno un'idea del livello di evidenza totale:

– *Forza del disegno dello studio* (in ordine decrescente di forza)

- 1. Studi clinici randomizzati
 - 1.i Studi clinici randomizzati controllati in doppio cieco
 - 1.ii Studi clinici randomizzati controllati in aperto

Gli studi clinici randomizzati in doppio cieco rappresentano il gold standard nel disegno dello studio, ma non sempre è possibile effettuarli a causa di effetti tossici o di diverse procedure fra i vari bracci dello studio. La meta-analisi di studi randomizzati è collocata nella stessa categoria di forza dell'evidenza degli studi randomizzati, non a un livello più elevato.

Le analisi di sottogruppi di studi randomizzati (*subset analysis*) non presentano la stessa forza di evidenza dell'analisi complessiva di uno studio randomizzato effettuata come da disegno iniziale, a meno che la stessa *subset analysis* non sia stata stabilita a priori. Altrimenti la *subset analysis* dovrebbe essere classificata al livello di evidenza successivo.

2. Studi clinici controllati non randomizzati.
3. Serie di casi
 - 3.i Estratti dalla popolazione, serie consecutive
 - 3.ii Casi consecutivi (non estratti dalla popolazione)
 - 3.iii Casi non consecutivi

Queste ultime esperienze cliniche sono la forma di studio più debole, ma possono costituire l'unica disponibile per fornire informazioni pratiche a supporto di strategie terapeutiche, specialmente nei casi delle malattie rare o quando l'evoluzione delle terapie è antecedente all'uso comune degli studi clinici controllati in medicina. Può costituire l'unico disegno pratico quando due bracci sono radicalmente differenti.

– *Forza degli end-point*

- A. Mortalità totale (o sopravvivenza cruda misurata da un definito punto temporale)
Questo risultato è comprensibilmente il più importante per il paziente, più facilmente definibile e meno soggetto a *bias* dell'investigatore.
- B. Mortalità causa-specifica (o sopravvivenza libera da mortalità causa-specifica misurata da un definito punto temporale).
Benché abbia una notevole importanza biologica, questo *end-point* è più soggetto ai *bias* di determinazione dell'investigatore e può anche nascondere l'eventuale effetto della terapia sul detrimento della sopravvivenza.
- C. Qualità di vita accuratamente misurata.
È considerato un *end-point* di grande importanza.
- D. *End-point* surrogate, indiretti
 - D.i Sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*)
 - D.ii Sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*)
 - D.iii Frequenza di risposta tumorale (*tumour response rate*)
 Questi *end-point* sono tutti suscettibili di interpretazione da parte dello sperimentatore. Essi non sono automaticamente correlati al beneficio per il paziente come la sopravvivenza cruda o la qualità di vita. Tuttavia può essere razionale il loro utilizzo come *end-point* surrogate in attesa di risultati più definitivi.

In medicina, troppo spesso accade che una pratica diventi di uso corrente senza essere passata al vaglio della sperimentazione nelle sue fasi (descritte in capitolo successivo). C'è evidentemente una grande spinta a proporre un'innovazione, dettata da motivi economici o di successo personale, e sarebbe ipocrita attribuire tale comportamento solo all'interesse dell'industria dei farmaci, ben sapendo che molti esecutori di trattamenti non farmacologici (radianti nel nostro caso) non sono insensibili alle lusinghe dell'autoaffermazione o, meno nobilmente, del denaro. Tuttavia il mondo scientifico si trova spesso nella necessità di convalidare pratiche mediche che hanno una debole evidenza di efficacia, perché esistono impedimenti logistici a produrre studi di fase terza. Oggigiorno, le differenze tra due diverse modalità di cura sono così ridotte che per essere evidenziate statisticamente necessiterebbero dell'arruolamento di molte migliaia di casi e talune presentazioni cliniche non consentirebbero un arruolamento sufficiente neppure coinvolgendo migliaia di istituzioni sanitarie. Ci sono poi altri motivi che non consentono di condurre sperimentazioni randomizzate. Ad esempio i due bracci a confronto implicano grandi differenze nelle scelte, come l'amputazione di un arto verso un trattamento conservativo o l'enucleazione di un occhio verso la conservazione dell'organo.

In questo caso la randomizzazione violerebbe il principio del rispetto verso la persona che invece ha il diritto di scegliere l'una o l'altra via terapeutica.

Divulgare risultati clinici senza una preventiva convalida della comunità scientifica può tradursi in trionfalismo, e indurre false speranze nel pubblico. Gli esempi in campo oncologico non mancano, sia per quanto riguarda certe cure mediche esaltate come miracolose, sia per certe tecniche radioterapiche "speciali", circondate dall'alone misterioso, quasi sciamanico, della tecnologia. Le associazioni scientifiche dovrebbero esercitare un'azione di sorveglianza su tali atteggiamenti propagandistici.

Sperimentazione e osservazione sono i metodi propri della ricerca analitica, ovvero della ricerca finalizzata a verificare l'esistenza di rapporti causali tra i diversi fenomeni, come ad esempio un intervento sanitario e lo stato di salute.

Nella ricerca osservazionale, il ricercatore osserva i fenomeni senza influenzarli e cerca di verificare l'esistenza di una relazione tra gli eventi attraverso l'analisi statistica. In uno studio osservazionale prospettico, ad esempio, la terapia viene assegnata ai pazienti sulla base del medesimo giudizio clinico utilizzato nelle condizioni correnti di assistenza. I gruppi di pazienti trattati con diverse terapie vengono identificati a posteriori e gli effetti di una o più variabili indipendenti su un determinato parametro (variabile dipendente) sono confrontati tra loro per identificare eventuali differenze suggestive di diversa efficacia.

Nella sperimentazione clinica, al contrario, il ricercatore modifica intenzionalmente la sua pratica assistenziale e assegna il trattamento farmacologico non sulla base del proprio abituale giudizio clinico ma in modo consecutivo negli studi non comparativi (non controllati) o casuale in quelli comparativi (controllati). La randomizzazione, cioè la procedura mediante la quale ogni paziente ha una probabilità nota di essere assegnato a ciascuno dei gruppi di trattamento, elimina *bias* potenziali nell'assegnazione dei pazienti e tende a produrre gruppi comparabili di pazienti rispetto alle loro caratteristiche basali, garantendo la valida applicazione di test statistici. Differenze come ad esempio età, sesso, malattie concomitanti, altre terapie assunte dai pazienti, ecc., potrebbero da sole essere in grado di causare risultati diversi tra i gruppi di pazienti in studio, in modo indipendente dai farmaci sperimentati. Ma se la selezione dei pazienti, se la loro allocazione ai trattamenti in studio è casuale e se la grandezza del campione è sufficiente, l'intervento oggetto della sperimentazione emerge come variabile indipendente in grado di giustificare le eventuali differenze di risultato.

3. MODALITÀ DI TUTELA DEL MEDICO E DEL PAZIENTE

3.1. Coinvolgimento dei radioterapisti oncologi nei protocolli di studio

L'oncologia è un campo multidisciplinare che richiede la partecipazione di più figure specialistiche nelle fasi sia di diagnosi sia in quella di cura. Sperimentare in questo campo significa inevitabilmente richiedere la partecipazione collegiale di tutti gli specialisti che operano sul paziente. La radioterapia, in un protocollo di studio, non può essere considerata un trattamento di secondaria importanza perché i suoi effetti possono influire pesantemente sul risultato, in termini tanto positivi quanto negativi. Ciò è vero soprattutto per quelle cure che, associate alla radioterapia, possono modificarne la risposta biologica, caso molto frequente per gli antitumorali.

È purtroppo raro che il radioterapista sia coinvolto direttamente in protocolli di studio genericamente oncologici. Molto spesso nei protocolli sperimentali le informazioni sulla parte relativa alla radioterapia è eccessivamente sintetica, non vengono definite indicazioni precise sulle modalità di irradiazione quando addirittura queste indicazioni non siano sbagliate o antiquate. Altre volte in un protocollo multicentrico, le indicazioni radioterapiche contenute possono essere condivise dai radioterapisti del Centro coordinatore ma non da quelli di altri Centri. Esistono protocolli di studi oncologici, in cui è prevista la radioterapia, in cui il Centro coordinatore è un ospedale sprovvisto dell'Unità Operativa di radioterapia. Se ne conoscono altri in cui la radioterapia è vietata per i soggetti che entrano nello studio, pur trattandosi di un trattamento consolidato per la patologia in esame. Tale divieto, se può essere corretto sotto il profilo metodologico per non introdurre *bias*, è inaccettabile sul piano etico, perché sottrae al paziente una possibilità di cura tra quelle efficaci. Al contrario, invece, un protocollo che ignori completamente la radioterapia, non ponendo obblighi né divieti, non è censurabile dal punto di vista etico perché non sottrae al paziente la possibilità di effettuarla, ma non è accettabile metodologicamente, perché i risultati dello studio potrebbero essere falsati dal comportamento difforme dei vari Centri.

Il risultato della radioterapia dipende inoltre dalle modalità con le quali essa è erogata. È estremamente raro avere protocolli di studio in cui siano ben definiti i requisiti minimi di qualità che devono essere garantiti per la partecipazione dei Centri e i controlli di qualità indispensabili nell'erogazione del trattamento radiante.

Da quanto sopra espresso, emerge la necessità che i protocolli di studio vedano la collaborazione non solo dello specialista in radioterapia, ma anche eventualmente del fisico e del TSRM (Tecnici Sanitari di Radiologia Medica), cioè di tutto il team radioterapico, già nella fase del loro disegno, e che i CE si avvalgano delle consulenze specifiche all'atto della presa in esame di ogni protocollo oncologico. In particolare, ciò è importante per quei protocolli che riguardino studi con radioterapia che vadano ad indagare l'impiego di nuove tecnologie o nuove tecniche di irradiazione nelle quali l'effettivo impiego di adeguate professionalità non mediche, che includono il fisico e il TSRM con le rispettive specificità, è determinante. Il radioterapista può mettere il Comitato in grado di valutare le corrette indicazioni radioterapiche e, avvalendosi anche dell'esperto in fisica medica, anche l'adeguatezza dei controlli di qualità. La partecipazione della figura di un radioterapista nel disegno del protocollo oncologico e nella valutazione da parte dei CE assume particolare importanza se si considerano le recenti

disposizioni legislative in tema di radioprotezione (21-24). Infine va considerato che la normativa ha recentemente riconosciuto un valore positivo alla partecipazione ad una sperimentazione clinica sia sotto l'aspetto del miglioramento della pratica clinica sia in relazione al contenuto formativo, dando la possibilità di attribuire crediti formativi al personale medico e sanitario che partecipa a queste attività (25).

Se i problemi sopra esposti sono presenti negli studi che nascono e sono condotti in un unico Centro, essi sono ampliati in quelli multicentrici. Non è infrequente il caso in cui un paziente è arruolato in un ospedale in uno studio clinico, sottoposto alla regolare valutazione e supervisione del suo CE, e poi inviato per le procedure radioterapiche in un'altra sede. Si possono avere situazioni in cui i radioterapisti del Centro ricevente sono all'oscuro della partecipazione del paziente allo studio, oppure che il paziente giunga con richieste radioterapiche da effettuare con modalità difformi dalla normale pratica corrente di quel Centro, oppure ancora senza precise indicazioni sui requisiti radioterapici che lo studio richiede, e che per i motivi elencati le richieste siano disattese. In ogni caso se lo studio è stato approvato dal CE del primo ospedale, esso è sconosciuto a quello del secondo. Il risultato può essere che il paziente non sia sufficientemente garantito dal punto di vista etico, legale e assicurativo, oppure che grossolani *bias* siano introdotti negli studi, con conseguenze negative sulla corretta interpretazione dei risultati.

I problemi fin qui esposti si aggiungono a quelli comuni di tutte le ricerche sull'uomo. Possono esserci aspetti etici e radioprotezionistici in aggiunta, ma non diversi da quelli delle sperimentazioni cliniche con i medicinali. Inoltre è bene ricordare che i principi di rispetto, beneficiabilità e giustizia sono validi universalmente e sono stati integrati in una legge dello Stato italiano (recepimento della convenzione di Oviedo) (11).

3.2. Costruzione del protocollo di ricerca in radioterapia

In uno studio sperimentale vengono definiti a priori gli obiettivi, il disegno e le modalità di conduzione che comprendono le tipologie dei pazienti con criteri di inclusione e di esclusione da inserire in un protocollo sperimentale. Il protocollo sperimentale è la garanzia formale che permette di assicurare la validità scientifica e la tutela della salute e dei diritti dei pazienti. In accordo con la Dichiarazione di Helsinki "il disegno e le modalità delle procedure sperimentali devono essere chiaramente formulate e sottoposte a un Comitato di revisione indipendente."

Il protocollo sperimentale deve soddisfare i requisiti della BPC, uno standard che permette di convalidare le sperimentazioni dal punto di vista scientifico ed etico. La normativa italiana (7) sulla sperimentazione dei medicinali ad uso umano aggiunge, ai requisiti relativi al raggiungimento dello standard di qualità della sperimentazione che includono gli aspetti relativi al protocollo sperimentale, obblighi e prescrizioni in relazione alla validazione dei medicinali prima di immetterli in commercio.

L'adesione alla BPC è da considerarsi dovuta anche per la radioterapia per quanto riguarda i principi generali di progettazione e conduzione delle sperimentazioni, mentre gli aspetti regolatori che riguardano i medicinali non sono applicabili. Sono infatti diversi gli aspetti specialistici e sono regolamentati da apposita normativa (15). Alcuni di questi aspetti riguardano specificamente il protocollo, o il programma di ricerca.

I principali obiettivi della moderna ricerca in radioterapia sono molteplici. Attualmente quelli che più frequentemente ricorrono nei protocolli consistono nel miglioramento del tasso di sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti mediante approcci che preservino la funzione d'organo e l'anatomia funzionale, oppure nello sviluppo di nuove tecnologie, integrazioni terapeutiche e ricerche traslazionali che portino ad un migliore beneficio terapeutico.

Possiamo classificare la ricerca in radioterapia in tre categorie principali:

1. *Ricerca nel campo dell'innovazione tecnologica*
per esplorare la fattibilità e/o l'efficacia di una nuova tecnologia
2. *Ricerca clinica*
al fine di sperimentare:
 - diverse distribuzioni temporali o spaziali della dose di radioterapia
 - nuove dosi totali
 - nuove indicazioni
 - l'associazione di nuovi farmaci con la radioterapia
 - l'astensione dal trattamento radiante in particolari situazioni cliniche
 - nuove terapie di supporto associate alla radioterapia
 - l'equivalenza tra vari schemi o tecniche di trattamento, o tra la radioterapia e altre modalità di cura, in termini di efficacia, di costo biologico o economico
3. *Ricerca radiobiologica*
per studiare in laboratorio mediante tecniche di biologia cellulare o molecolare, i parametri di risposta tumorale e tissutale alle radiazioni, nella prospettiva di una ipotetica base di trattamento individuale.

Di seguito sono presentati e brevemente commentati i requisiti di minima che devono essere previsti in un protocollo: la presente impostazione ricalca e si attiene in parte a quella seguita dai più importanti gruppi internazionali di ricerca in Radioterapia (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, *EORTC-Radiotherapy*; *Radiation Therapy Oncology Group*, *RTOG*) impegnati nella conduzione di studi clinici controllati multicentrici¹. Inoltre vanno tenute presenti le indicazioni della Commissione Europea “*Radiation Protection 99-Guidance on medical exposure in medical and biomedical research*”.*(26) e la normativa italiana (DL.vo n.187/2000) (15).

Accanto ai requisiti di minima vengono elencati alcuni requisiti complementari, non indispensabili ma raccomandati che, se riportati in dettaglio, possono migliorare la qualità del protocollo di ricerca.

Il protocollo deve contenere:

- il nominativo dello sperimentatore responsabile dello Studio e l'indicazione del Centro (o dei Centri) coinvolti;
- una chiara indicazione del gruppo, dell'Istituto o dell'azienda promotrice lo studio;
- il titolo per esteso, che deve con chiarezza indicare la tematica studiata e lo scopo della ricerca;
- l'accompagnamento di un logo grafico è suggerito al fine di favorire l'immediata individuazione visiva;
- un numero di protocollo, oppure un acronimo che possa essere facilmente ricordato;
- la data e la versione del protocollo e dell'eventuale copyright.

In un protocollo di studio dovrebbero essere presenti gli indirizzi del Comitato di Stesura (*Writing Committee*) e del Coordinatore dello studio.

Se lo studio prevede l'associazione di più terapie (ad esempio chemio-radioterapia, ormono-radioterapia) è indispensabile indicare il nominativo del medico radioterapista (*co-investigator*) coinvolto nella stesura del programma specifico radioterapico.

Deve essere specificato se lo studio è spontaneo, cioè promosso da un'istituzione o da una associazione o da un gruppo di studio senza fini di lucro, oppure sponsorizzato, intendendo con

¹ Siti utili per la consultazione prima della stesura del protocollo: www.rtog.org; www.cancer.gov/clinicaltrials/learning; www.astro.org; www.estro.be; www.eortc.be; <http://ctep.cancer.gov/guidelines/recist>.

questo termine una ricerca promossa da un'azienda con fini di lucro, in genere una casa farmaceutica o un produttore di apparecchiature elettromedicali.

Deve essere specificato che lo studio è condotto secondo le norme della BPC.

Devono essere inclusi l'indicazione e il recapito del *Data Manager*, dello Statistico e della Segreteria Organizzativa (per la conduzione di studi multicentrici).

Inoltre vanno inclusi:

- *Indice*

Un indice con l'elencazione dei contenuti degli allegati e relative pagine.

- *Breve riassunto dello studio*

Una tabella o un grafico con lo schema riassuntivo dello studio e dei tempi di esecuzione. Una rappresentazione mediante diagrammi di flusso (*flow-chart*) può favorire il lettore.

- *Introduzione al protocollo*

Indicare lo stato dell'arte, i problemi relativi, perché è necessario eseguire lo studio. Per studi di Fase III documentare sempre i risultati ottenuti da precedenti studi di Fase I-II.

- *Obiettivi dello studio*

Indicare gli obiettivi primari e secondari. L'obiettivo primario deve essere unico. Evidenziare se gli obiettivi sono veri o surrogati.

- *Fase dello studio*

Anche nei protocolli che implicano l'uso della radioterapia devono essere identificate le fasi dello studio, così come viene effettuato nei protocolli che riguardano i medicinali. Per una discussione dettagliata delle fasi di uno studio si rimanda al capitolo 3.3 "Le fasi degli studi".

- *Criteri di selezione dei pazienti*

Criteri di inclusione e di esclusione. Devono essere riportati con estremo dettaglio i criteri di eleggibilità e di esclusione dei pazienti per lo studio, inclusi limiti di età e sesso, se rilevanti.

- *Disegno del trial*

Indicare chiaramente il tipo di trial disegnato, la fase e l'eventuale cecità doppia o singola.

- *Requisiti di minima per la radioterapia*

Indicare con sufficiente dettaglio: posizione del paziente, sistemi di immobilizzazione, modalità di acquisizione dei dati anatomici del paziente, volumi di interesse (VOI, *Volumes of Interest*), indicazioni sulle modalità di definizione del GTV (*Gross Tumour Volume*), CTV (*Clinical Target Volume*) e PTV (*Treatment Planning Volume*) e degli organi a rischio (OAR, *Organs at Risk*). Indicare la tecnica di radioterapia utilizzata. Indicare la prescrizione di dose totale, del sistema di riferimento della prescrizione della dose utilizzato, e della sua omogeneità di distribuzione del frazionamento. Indicare come compensare le eventuali pause soprattutto nello studio di frazionamenti non convenzionali.

Negli studi multicentrici deve essere perseguita la qualità e l'omogeneità della procedure. A tale riguardo si raccomanda di fare riferimento ai documenti sull'assicurazione di qualità in radioterapia pubblicati anche dall'ISS (27-32).

Dichiarare i controlli fisico-dosimetrici effettuati nell'ambito di un programma di qualità.

- *Informazioni complementari (non indispensabili)*

Indicare i presupposti radiobiologici (*Biological Effective Dose* tumorale e dei tessuti a risposta acuta e tardiva in base al modello Lineare-Quadratico, dosi di tolleranza dei tessuti sani) considerati per la scelta del frazionamento. Indicare inoltre come gestire gli

scostamenti dal protocollo per quanto concerne la scelta della tecnica, della omogeneità della dose nel PTV, la dose agli OAR e come considerare tali scostamenti (violazioni maggiori e minori).

- *Informazioni specifiche per il protocollo*
Il protocollo può contenere ulteriori informazioni qui non riportate perché prettamente legate al tipo di ricerca radioterapica. A titolo di esempio, un trial che prevede l'impiego di dosi scalari mediante IMRT (radioterapia ad intensità modulata) potrà contenere informazioni di base riguardo alla valutazione della EUD (*Equivalent Uniform Dose*) e dei modelli di calcolo della *Tumour Control Probability* (TCP) e/o della *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP).
- *Valutazione clinica del paziente ed esami di laboratorio.*
Indicare gli esami strumentali ed ematochimici da eseguire prima dell'inizio, durante e dopo il trattamento. Per gli esami di laboratorio sarà necessario, in alcuni casi, fornire negli allegati una copia dell'intervallo di normalità. È consigliabile allegare una tabella riassuntiva.
- *Criteri di valutazione*
Indicare le scale utilizzate per la valutazione della tossicità acuta e tardiva (es. *Common Toxicity Criteria* (CTC), *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), *Late Effects on Normal Tissues - Subjective, Objective, Management and Analytic scales* (LENT-SOMA) etc) e le classificazioni per la valutazione della risposta (es. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST). È opportuno che queste scale siano allegate al protocollo. Si raccomanda di definire le modalità clinico-strumentali con le quali dimensionare la malattia tumorale (GTV), qualora si ricerchi la valutazione della risposta. Indicare chiaramente come saranno valutati gli *end-point* attuariali (controllo loco-regionale, percentuali di risposta, reazioni acute, risposta sintomatologica, ecc.) e gli *end-point* cumulativi degli eventi che avvengono nel tempo (morte, ricaduta locale, loco-regionale, a distanza, in qualsiasi sede, progressione, comparsa di sequela tardiva, ecc.).
- *Considerazioni statistiche*
Indicare, in base al disegno del trial, le dimensioni della popolazione da reclutare per lo studio e come sono state determinate, le condizioni per le quali si potrà o si dovrà interrompere o concludere lo studio (*stopping rules*).
Indicare l'eventuale stratificazione dei pazienti in caso di studi randomizzati.
Indicare a priori i modelli statistici che saranno utilizzati a scopo descrittivo e per le comparazioni dei sottogruppi.
- *Durata dello studio*
Deve essere indicata la data di inizio dello studio e quella prevista per la conclusione. Frequentemente il tempo di reclutamento previsto è superato a causa di un afflusso di pazienti inferiore alle previsioni; è un dato di fatto che soprattutto gli studi che necessitano di grandi numeri vengano conclusi ben oltre il termine preventivato. Si raccomanda pertanto che la stima dei tempi del reclutamento sia effettuata con ampio margine.
- *Valutazione della qualità di vita in corso e dopo il trattamento*
Indicare le scale utilizzate e il modo di raccolta dei dati. (es. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), *Functional Living Index-Cancer* (FLIC), EORTC-QOL-C30).
- *Ricerca traslazionale*

Qualora lo studio includa ricerca su materiale biologico del paziente, devono essere indicate le modalità operative di raccolta, conservazione e trattamento del materiale e le tecniche di laboratorio utilizzate, e queste devono essere incluse anche nel modulo di consenso informato.

– *Consenso informato*

Il protocollo deve contenere le modalità per ottenere il consenso informato, con tutte le informazioni concernenti la sperimentazione. Sugli aspetti del consenso informato si rimanda alla parte dedicata del documento (3.4, 3.5).

– *Valutazione economica dello studio*

Indicare i costi aggiuntivi del trattamento e l'eventuale sponsorizzazione per paziente.

L'onere economico della sperimentazione è del promotore. I costi aggiuntivi non devono essere a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) né, tanto meno, del paziente.

Al momento in cui si scrive è in vigore il DL.vo 24 giugno 2003, n. 211 (10), del quale si attendono i decreti applicativi. In base a tale normativa il promotore della ricerca, si deve fare carico di tutte le incombenze, anche economiche, anche per i Centri di ricerca periferici.

Un caso particolare riguarda quelle sperimentazioni in cui il promotore non è un'azienda a fini di lucro ma un'associazione scientifica, un gruppo di studio o l'articolazione di un'Azienda Ospedaliera pubblica. Questa situazione è oggi prevista dal DM del 17 dicembre 2004 (25) in cui si considerano le sperimentazioni cliniche dei medicinali che non hanno fini commerciali e che sono rivolte al miglioramento della pratica clinica. La normativa prevede in questo caso che le spese siano a carico del SSN o di appositi fondi per le sperimentazioni stanziati dalla struttura sanitaria (art. 2).

È opportuno che il protocollo dichiari anche la compatibilità della sperimentazione con le liste di attesa esistenti nel/nei Centro/i di radioterapia.

– *Modalità di registrazione del paziente e compilazioni di apposite schede*

Indicare quale documentazione del trattamento deve essere registrata e conservata.

Indicare le regole per il monitoraggio dello studio. Le schede di raccolta dati (CRF, *Clinical Record Forms*) devono essere predisposte per la registrazione "omogenea" e "confrontabile" delle varie fasi di conduzione dello studio.

– *Eventi e reazioni avverse*

Il recente Decreto Legislativo (DL.vo 24 giugno 2003, n. 211) "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della BPC nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico" (10). Il succitato Decreto riguarda la sperimentazione con i medicinali ma si raccomanda, anche in radioterapia, nell'ottica di fornire migliori garanzie al paziente, di attenersi alle definizioni, che si riportano di seguito:

a) *evento avverso*

qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;

b) *reazione avversa*

qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;

c) *evento avverso serio o reazione avversa seria*

qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o

prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

d) *reazione avversa inattesa*

una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto); ...”.

In radioterapia si è soliti distinguere tra reazioni acute e sequele tardive. Tale distinzione ha una maggiore appropriatezza tecnica. Ovviamente possiamo far coincidere i due tipi di danno classificandoli all'interno della definizione legale di “reazioni avverse”.

Nel protocollo devono essere elencate le possibili reazioni avverse attese, come monitorarle e come trattarle.

– *Assicurazione*

Le informazioni relative alle coperture assicurative, inclusa la copertura aziendale nel caso di sperimentazioni spontanee, devono essere incluse.

– *Gestione del farmaco in studio*

In caso di studi che prevedano l'associazione di farmaci innovativi alla radioterapia dovranno essere indicate le modalità di gestione (conservazione, quantità, sperimentatori delegati, etc.) del farmaco sperimentale e le modalità di coinvolgimento della farmacia ospedaliera.

– *Programma di monitoraggio e follow-up*

È opportuno specificare nel protocollo anche il tipo e le modalità di monitoraggio e del follow-up (cadenza degli esami, modi di contatto del paziente).

– *Voci bibliografiche di riferimento*

Il protocollo deve essere corredato dalla bibliografia di riferimento.

3.3. Le fasi degli studi

Una definizione delle fasi sperimentali nel caso di studi clinici con i medicinali è tracciata dalla Circolare Ministeriale 5 ottobre 2000, n. 15 “Aggiornamento della Circolare Ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali.” (33).

Dall'allegato 1 quater della Circolare Ministeriale 15/2000:

In questo contesto, per studio clinico su medicinale/i si intende ogni studio sistematico sull'uomo, sia paziente che volontario non-paziente, al fine di scoprire o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa al/i prodotto/i in esame, e/o di studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV. Non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi, ed esistono al riguardo opinioni discordi sui dettagli e sulla metodologia. Qui di seguito vengono in breve definite le singole fasi, in base alle finalità relative allo sviluppo clinico dei prodotti medicinali.

Gli studi indirizzati alle procedure terapeutiche o diagnostiche non farmacologiche sull'uomo, tra cui rientrano quelle con le radiazioni ionizzanti, devono pure essere distinte in fasi.

Benché vi siano numerose analogie tra la sperimentazione con i farmaci e quella radioterapica, esistono anche differenze tali, che non consentono di applicare pedissequamente

la stessa classificazione in ambedue le situazioni. Inoltre, la difficoltà di classificazione e la mancanza di confini precisi trova riferimento nella stessa circolare sopra citata.

Per le sperimentazioni dei farmaci antineoplastici, la suddivisione delle fasi descritta in Simon (34), che di seguito è sintetizzata, può essere utile per evidenziare le differenze con i farmaci non oncologici. L'uso sperimentale delle radiazioni ionizzanti, invece, non trova in letteratura descrizioni soddisfacenti. Si è cercato, nei paragrafi che seguono, di fornire un sistema di classificazione delle sperimentazioni, che tenga conto sia delle definizioni formali sia della pratica in radioterapia.

3.3.1. Fase I

Dall'allegato 1 quater della Circolare Ministeriale 15/2000:

Sono i primi studi sull'uomo di un nuovo principio attivo condotti spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza e un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica del principio attivo nell'uomo.

Secondo la Circolare (33) la fase I comprende quegli studi che, per i farmaci, sono condotti generalmente su volontari sani, e comprende lo studio della tollerabilità, della farmacocinetica, del metabolismo e della farmacodinamica. Sono studi aventi scopi solo conoscitivi e non terapeutici e il numero di pazienti è di solito limitato. Si somministrano inizialmente frazioni delle dosi usate su animali aumentandole fino a determinare la dose massima tollerabile. Nell'uomo consentono di stabilire analogie e differenze con i dati rilevati negli studi pre-clinici sull'animale, fornendo importanti elementi di predittività sull'attività terapeutica e sulla posologia da impiegare nell'uomo.

L'avverbio "generalmente" è doveroso. Infatti, esistono categorie di farmaci, tra questi gli antineoplastici, per i quali non è evidentemente possibile utilizzare soggetti volontari sani e quindi anche le prime somministrazioni all'uomo hanno luogo in pazienti neoplastici con gli stessi obiettivi della fase I tradizionale.

Questa fase determinerà l'ingresso o meno della sperimentazione del farmaco nella fase II.

3.3.1.1. In oncologia e radioterapia

In oncologia l'obiettivo di uno studio di fase I è determinare la dose che è appropriata per l'uso negli studi di fase II. I pazienti affetti da una malattia avanzata che è resistente alla terapia standard sono inclusi in questi studi, ma è importante che abbiano una normale funzionalità d'organo.

Ci sono studi di fasi I differenti. Il più comune è la fase I di un nuovo farmaco citotossico. Tali studi sono solitamente condotti iniziando con una dose bassa per la quale non ci si attende una tossicità seria. Solitamente si utilizza un decimo della dose letale nella specie più sensibile (espressa in milligrammi per metro quadrato di superficie corporea). La dose è incrementata per i pazienti successivi in base a gradini predefiniti. L'elevazione della dose per i pazienti successivi avviene solo dopo che è passato un tempo sufficiente per osservare gli eventuali effetti tossici nei pazienti trattati con la dose inferiore. Per ciascun livello di dose vengono trattate coorti di tre-sei pazienti. Solitamente, se non si osserva una tossicità dose limitante (*Dose-Limiting Toxicity*, DLT) per un certo livello, si passa al livello di dose successivo. Se l'incidenza della DLT è $\leq 33\%$, allora ulteriori tre pazienti sono trattati con il medesimo livello di dose. Se non si osservano ulteriori casi di DLT nei pazienti aggiuntivi, si può passare al livello successivo; in caso contrario l'incremento di dose si arresta. La dose raccomandata per gli studi di fase II è frequentemente derivata dalla dose più alta con la quale si osserva meno del

33% di incidenza di DLT e, di solito, sei o più pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata.

I livelli di dose sono comunemente basati sulla serie di Fibonacci modificata. Il secondo livello è due volte la dose iniziale, il terzo livello è 67% maggiore del secondo, il quarto è 50% maggiore rispetto al terzo, il quinto è 40% maggiore del quarto e ciascun successivo gradino è aumentato del 33% rispetto al precedente.

Non c'è nessuna base scientifica vincolante per l'approccio sopra delineato, ad eccezione del fatto che l'esperienza ha mostrato essere sicuro.

Gli studi tradizionali di fase I hanno tre limitazioni:

- espongono a volte troppi pazienti a dosi sub-terapeutiche del nuovo farmaco;
- possono richiedere troppo tempo per completarsi;
- procurano informazioni molto limitate circa la variabilità interpersonale e la tossicità cumulativa.

Nuovi disegni di studi sono stati indirizzati a questi problemi. Ad esempio, i disegni a titolazione accelerata (*accelerated titration designs*) permettono un incremento di dose intra-paziente e usano solo un paziente per livello di dose finché non si osserva una tossicità di grado 2 o superiore. Le dosi sono titolate finché tutti i pazienti raggiungono il grado 2 di tossicità.

Alcuni studi sono molto complessi poiché comportano l'incremento di due o più farmaci.

Alcuni studi di fase I tentano di effettuare confronti, ad esempio sulla sequenza temporale di due farmaci in combinazione. A causa del campione molto piccolo, la dose massima tollerabile è definita imprecisamente, in aggiunta alla natura non randomizzata dello studio, le conclusioni della comparazione sono attendibili solo se le differenze sono ampie.

Le fasi cosiddette di fase IB tentano di determinare invece la relazione di un agente biologico sia con la tossicità sia con l'effetto immunologico. Tali studi soffrono di due difetti. Uno è l'assunzione che una coorte da tre a sei pazienti sia sufficiente per una correlazione con gli effetti immunologici, senza considerazione della variabilità interpersonale. Il secondo è che esistono scarse informazioni su quale sia l'*end-point* rilevante per gli effetti antitumorali. Tali studi hanno scarso potenziale di produrre informazioni utili sulla dose che dovrebbe essere utilizzata in studi successivi.

In radioterapia si osservano frequentemente lavori scientifici definiti, dai loro autori, di fase I solamente perché una certa tecnica, una certa dose o un frazionamento non convenzionale vengono utilizzati per la prima volta su un numero limitato di pazienti. Si tratta ovviamente di una imprecisione. Se per i farmaci si può parlare di fase I quando si studia un nuovo principio attivo, per le radiazioni ionizzanti non può più essere il caso. Avrebbero ben potuto collocarsi in questa categoria gli esperimenti condotti a cavallo tra i secoli diciannovesimo e ventesimo quando le radiazioni costituivano un agente nuovo i cui effetti biologici erano da esplorare. Potrebbero oggi essere classificati di fase I gli studi di radiobiologia per definire l'efficacia biologica relativa di un fascio di radiazioni non convenzionali (ad esempio adroni); in questo caso si potrebbe intravedere l'analogia con la sperimentazione di un nuovo farmaco.

3.3.2. Fase II

Una volta acquisite le informazioni degli studi di fase I, si procede agli studi di fase II. Dall'allegato 1 quater della Circolare Ministeriale 15/2000:

Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato

intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

Questa fase è stata suddivisa in due stadi:

- *fase IIA*
in cui vengono eseguiti i primi studi generalmente non comparativi, in condizioni aperte, miranti a identificare l'intervallo di dose efficace (*dose finding studies*) e a stimare in via approssimata anche l'entità dell'effetto e della posologia ottimale tollerabile;
- *fase IIB*
in cui, sulla base dei dati acquisiti nelle fasi I e IIA, vengono avviati i primi studi comparativi (controllati) in confronto a placebo e/o a trattamento attivo, impostando l'esperimento clinico in modo corretto sotto il profilo biometrico e metodologico, finalizzati alla conferma, in condizioni sperimentali corrette, delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale, della tollerabilità, della sicurezza e dell'efficacia in generale.

La conclusione positiva degli studi di fase II, anche se non fornisce ancora la sicurezza che il prodotto corrisponda effettivamente alle attese per quanto concerne sia l'attività clinica sia la tollerabilità, consente tuttavia di raggiungere alcune importantissime informazioni ai fini dello sviluppo successivo, fase III (la conferma dell'esistenza di un'attività terapeutica, la definizione delle dosi terapeuticamente attive, una stima più corretta della tollerabilità nel paziente).

3.3.2.1. In oncologia e radioterapia

Se gli studi di fase I possono essere condotti anche senza distinguere tra tipi tumorali, questo non è il caso degli studi di fase II, perché la risposta biologica che interessa è quella del tumore. Quando un farmaco viene cimentato in una fase II, dovrebbe essere provato nel gruppo di pazienti che più probabilmente mostrerà un effetto favorevole ma per il quale nessuna alternativa efficace sia disponibile. Questo si realizza meglio con pazienti in ottime condizioni generali (*performance status*) e con minima chemioterapia pregressa. Una chemioterapia ad alte dosi è spesso impossibile nei pazienti debilitati da precedenti trattamenti, e la mancanza di attività chemioterapica in pazienti pretrattati può non indicare la mancanza di attività in malattie più precoci.

Non è sempre chiaro quali siano gli obiettivi appropriati degli studi di fase II in oncologia. Per gli studi su un singolo agente, l'obiettivo è semplicemente quello di definire se esso possiede un'attività verso il tipo tumorale in questione. Per questo obiettivo la percentuale di risposta può essere un *end-point* appropriato per rispondere al quesito dell'esperimento. È importante tuttavia riconoscere che la risposta non è una misura diretta del beneficio per il paziente, cioè non si può assumere che la percentuale di risposta sia un *end-point* appropriato per inferire la conclusione sull'efficacia del farmaco. Un trattamento che ottiene solo risposte parziali non è necessariamente di beneficio per il paziente e le analisi che dimostrano che i pazienti che rispondono vivono più a lungo dei non responsivi non sono valide per concludere che il trattamento prolunghi la sopravvivenza. In primo luogo i responsivi sono sopravvissuti abbastanza a lungo per raggiungere tale stato. In secondo, essi possono avere fattori prognostici più favorevoli. In ultimo, un trattamento può ridurre la sopravvivenza nei non responsivi senza peraltro influire su quella dei responsivi. Per dimostrare che un trattamento allunga la sopravvivenza, deve essere dimostrato che il gruppo di trattamento nel suo intero sopravvive più a lungo del gruppo di controllo. Gli studi di fase IIA non hanno un gruppo di controllo quindi derivare da essi delle conclusioni sulla sopravvivenza è problematico.

Benché gli studi di fase IIA non siano comparativi, sono utili per selezionare il trattamento più promettente o lo schema migliore che deve essere verificato e per valutare quali siano i pazienti migliori candidati per gli studi di confronto.

Molti studi di fase II sono condotti con schemi di combinazione di farmaci. Un obiettivo ragionevole è spesso quello di determinare la sicurezza di un nuovo schema che deve essere testato in studi di fase III. Questo obiettivo solitamente non richiede molti pazienti. Un obiettivo alternativo è stabilire se un nuovo regime sia promettente per essere testato in una fase III; questo richiede un numero maggiore di pazienti.

Gli sperimentatori spesso non distinguono tra studi su un nuovo schema e studi su un solo singolo farmaco. Di conseguenza, i protocolli sono spesso scritti per distinguere tra l'inattività della combinazione (p0) e una qualche modesta attività (p1). Poiché i farmaci della combinazione sono generalmente già noti per essere attivi, questo ha poco senso. Se la percentuale di risposta costituisce l'*end-point* primario, allora il livello di non-interesse (p0) dovrebbe generalmente rappresentare il livello di attività del componente noto più attivo o il livello di regimi precedentemente studiati.

Poiché la conclusione di una fase II di combinazione è fondamentalmente comparativa, (trattasi quindi di studi di fase IIB) è importante che il confronto sia effettuato con un gruppo di pazienti prognosticamente simili ai quali è fornito il trattamento standard. Benché il confronto storico non sia considerato abbastanza attendibile per rinunciare alla fase successiva, se è effettuato correttamente può indicare se vale la pena di intraprendere una valutazione di fase III.

Come si è già accennato, la maggior parte degli studi radioterapici erroneamente definiti di fase I è da ascrivere alla categoria IIA. Fanno parte di questo gruppo le sperimentazioni che utilizzano fasci di radiazioni convenzionali, volte a saggiare sicurezza e tollerabilità di nuove dosi, frazionamenti, tecniche di erogazione e nuove indicazioni, che per la prima volta sono provate sull'essere umano.

Uno studio di combinazione della radioterapia con agenti farmacologici già noti e di dimostrata efficacia, quando è studiata per la prima volta, è classificabile come IIB.

3.3.3. Fase III

Dall'allegato 1 quater della Circolare Ministeriale 15/2000:

Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo. L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali l'età, ecc.). Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono esser accettabili, come, ad esempio, nel caso di studi a lungo termine sulla sicurezza. Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni d'uso.

Questa fase consiste nell'estensione degli studi controllati a casistiche più ampie e meno selezionate per una più accurata determinazione della efficacia terapeutica e della tollerabilità.

Mentre il passaggio dalla fase I alla fase II rappresenta un cambiamento sostanziale per il tipo di studi e per l'oggetto degli stessi, il passaggio dalla fase II alla fase III implica cambiamenti di ordine quantitativo più che qualitativo e quindi maggiori impegni logistici e organizzativi. Gli obiettivi principali restano la dimostrazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità del farmaco da raggiungere mediante studi su campioni più ampi di pazienti e in confronto ai farmaci più frequentemente impiegati nelle indicazioni oggetto di studio. Poiché

nel contempo si sono resi disponibili i risultati degli studi tossicologici a medio-lungo termine, sarà possibile eseguire trattamenti più protratti sull'uomo, indagando sia l'effetto sia la tollerabilità clinica e di laboratorio. Col progredire degli studi, si cerca anche di utilizzare criteri di inclusione ed esclusione meno restrittivi rispetto a quelli della fase II, allo scopo di ricorrere a casistiche meno selezionate e più vicine alle caratteristiche reali d'impiego. Poiché questi studi richiedono in genere la raccolta di casistiche piuttosto ampie, è normale che essi siano organizzati sotto forma di studi multicentrici, ai quali cioè partecipano più Centri ognuno dei quali contribuisce per una parte della casistica.

La fase III ha come scopo la verifica su larga scala dei dati emersi in fase II per una più accurata determinazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità. Costituisce la fase più estensiva e rigorosa di tutto il processo, in cui la molecola viene messa a confronto verso placebo o altri farmaci di riconosciuta efficacia al fine di dimostrarne il vantaggio terapeutico. Si saggiano anche gli schemi posologici per la commercializzazione, e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci. In fase III vengono generalmente studiate nuove indicazioni o nuovi dosaggi terapeutici di farmaci di non nuova istituzione, ad eccezione delle situazioni per cui non siano disponibili le informazioni che permettono di saltare una fase II.

Se il farmaco supera questa fase, il produttore può richiedere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) presso gli organismi competenti.

In alcuni casi particolari ci possono essere studi definiti di Fase IIIB condotti dopo l'approvazione del farmaco sperimentale ma prima della sua commercializzazione. Anche questi studi, come quelli di Fase III, vengono condotti su un ampio numero di pazienti e in confronto con altri farmaci del commercio.

Anche la fase III non è comunque solitamente in grado, a meno che non si tratti di un farmaco altamente innovativo, di fornire una valutazione esauriente della tollerabilità e del rapporto benefici/rischi del nuovo prodotto. Questa dovrà essere raggiunta dalle esperienze successive alla commercializzazione (fase IV e farmacovigilanza).

3.3.3.1. In oncologia e radioterapia

Come detto sopra, molti studi di fase II non forniscono risposte adeguate. Gli studi di fase III tendono a fornire ai medici una guida per le decisioni sui loro pazienti. Di conseguenza, lo studio dovrebbe fornire adeguate informazioni su obiettivi rilevanti. Gli obiettivi più idonei dovrebbero essere una misura diretta del benessere del paziente; la sopravvivenza e il controllo dei sintomi sono obiettivi di questo tipo. Il secondo non è usato frequentemente a causa della non facile rilevabilità e dalla possibile influenza di possibili trattamenti concomitanti. La riduzione volumetrica della neoplasia non è un *end-point* adeguato per uno studio di fase III perché può non essere correlato al beneficio per il paziente. Per di più, l'uso della percentuale di risposta come *end-point* può condurre alla somministrazione di terapie molto più aggressive con beneficio scarso o addirittura nullo per il paziente.

Sulla forza degli *end-point* si veda il capitolo sulla Medicina Basata sull'Evidenza (2.5).

È di norma importante che i risultati degli studi di fase III siano generalizzabili e applicabili ai pazienti anche al di fuori delle caratteristiche dello studio. Questo si attua mediante la multicentricità degli studi. I criteri di eleggibilità stabiliti per lo studio devono essere trasportabili alla generalizzabilità delle conclusioni; criteri di inclusione troppo stretti inficiano la generalizzabilità dei risultati, oltre che rendere difficile condurre lo studio sotto il profilo logistico. Per questa ragione attualmente la tendenza è di fornire criteri di eleggibilità piuttosto ampi.

3.3.4. Fase IV

Dall'allegato 1 quater della Circolare Ministeriale 15/2000:

Studi condotti dopo la commercializzazione del/i prodotto/i medicinale/i. Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico). Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.

La fase IV include gli studi sperimentali e osservazionali *post-marketing*. È in questa fase che avviene la Farmacovigilanza con la segnalazione di reazioni indesiderate e impreviste. È perciò importante continuare la sorveglianza delle reazioni avverse dopo l'autorizzazione all'impiego clinico al fine di una pronta scoperta e di una appropriata risposta a tali eventi rari.

Si tratta di studi post-registrazione e si distinguono tra studi sperimentali e studi osservazionali.

Benché la fase III porti alla raccolta di casistiche numerose, è raro che un dossier, al momento in cui viene sottoposto alle Autorità sanitarie per la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, comprenda più di 2000-3000 casi. Questo numero è certamente sufficiente per rilevare eventi indesiderati a frequenza medio-alta e generalmente riferibili all'attività farmacologica specifica del prodotto (cosiddetti effetti di tipo A), ma è tuttavia insufficiente per cogliere eventi a bassa frequenza ($< 1/2000$). Infatti, per avere una probabilità del 95% di cogliere almeno un evento a frequenza $1/1000$, occorre trattare almeno 3000 soggetti. Inoltre, la popolazione di pazienti trattati nei trial in fase pre-registrativa ha caratteristiche peculiari in quanto si tratta di soggetti molto selezionati e seguiti in ambienti specialistici, ben diversi da quelli che poi riceveranno il farmaco nella pratica del medico di base. In questi pazienti possono perciò verificarsi condizioni non note precedentemente e favorevoli all'insorgenza di eventi avversi anche gravi ma rari e non legati all'attività farmacologica specifica della sostanza quanto piuttosto a condizioni particolari di reattività individuale (cosiddetti effetti di tipo B). Debbono perciò realizzarsi, perché essi si verifichino, le due condizioni della grande numerosità della popolazione esposta e della suscettibilità individuale, condizioni che evidentemente hanno maggiore probabilità di incontrarsi dopo l'immissione in commercio. La fase IV si caratterizza quindi essenzialmente per la sua collocazione temporale, comprendendo tutti gli studi che vengono eseguiti dopo la commercializzazione del farmaco.

3.3.4.1. In oncologia e radioterapia

In oncologia medica la fase IV presenta aspetti analoghi a quella degli altri farmaci.

In radioterapia, benché le radiazioni ionizzanti costituiscano un agente biologico noto fin dalla fine del secolo diciannovesimo, gli effetti collaterali acuti e tardivi costituiscono spesso oggetto di studio. Esistono numerose situazioni in cui una presentazione tumorale può essere trattata indifferentemente secondo diverse modalità radioterapiche, tutte egualmente convalidate, o comunque tra le quali nessuna abbia dimostrato una netta superiorità rispetto alle altre in termini di efficacia o tollerabilità. Studi di confronto randomizzati tra queste metodiche potrebbero ragionevolmente essere classificati come fase IV.

3.4. Dovere d'informazione

È ovvio il dovere di informazione nei riguardi del paziente e l'obbligo, da parte del medico, di adoperarsi affinché il paziente sia messo in grado di prendere liberamente e consapevolmente le decisioni che riguardano la sua salute, di scegliere di partecipare liberamente alla ricerca oppure di optare per una alternativa, quando anche l'unica proponibile consista nell'astensione terapeutica. Non è etico forzare la scelta del paziente verso la partecipazione ad uno studio solo perché "non esiste altra cura". Per acquietare, in questo modo, il senso di frustrazione del medico di fronte alla sua incapacità di sconfiggere la morte, si rischia di indurre una soverchia sofferenza per il paziente e i suoi congiunti, nonché una spesa per la collettività.

Fortunatamente, sono cessate le diatribe sul dovere di informazione al paziente oncologico, alle quali si assisteva fino a pochi anni fa, pur se l'ambiente dei pazienti, congiunti, amici, medici curanti, spesso esercitano ancora pressioni sugli specialisti perché non venga rivelata la verità.. Non per questo il rapporto tra medico e paziente è psicologicamente agevolato, né è diminuita la responsabilità del medico di comprendere il grado culturale e la ricettività del paziente nel comprendere e accettare notizie cattive sulla sua salute, insieme a spiegazioni, a volte complesse, sulle cure proposte e sulle alternative.

Il compito di condurre il paziente a capire e scegliere liberamente diventa ancora più delicato quando, oltre all'informazione sulla sua malattia e sulle cure proponibili, il medico deve spiegare la proposta di partecipare ad una ricerca. L'impatto psicologico sui pazienti ai quali viene proposto di partecipare ad un protocollo sperimentale è un campo meritevole di attenzione.

L'obiettivo di uno studio clinico è valutare, sui malati, un nuovo trattamento che teoricamente dovrebbe avere o una maggiore efficacia rispetto a quello considerato standard o determinare, a parità di efficacia, una riduzione della tossicità. I pazienti arruolati in uno studio clinico sono tra i primi a ricevere nuovi trattamenti prima che questi vengano dimostrati efficaci e quindi largamente impiegati; gli studi clinici hanno quindi un ruolo chiave nel progresso della cura in oncologia. La sperimentazione clinica non sostenuta dall'industria, del resto, può essere considerata a buon diritto una componente importante e avanzata dell'assistenza sanitaria, come anche recentemente affermato dal Ministero della Salute nell'ambito di un Documento programmatico in relazione ai Decreti attuativi del DL.vo n. 211, 2003. I pazienti non si devono pertanto sentire cavie, ma devono sapere che essere scelti per studi clinici "sperimentali" può rappresentare una risorsa aggiuntiva e che nell'evoluzione dei trattamenti e nella continua ricerca clinica di nuove terapie, molto probabilmente il nuovo e sperimentale è meglio del vecchio e tradizionale. Per contro deve anche essere reso evidente che non solo il beneficio non è certo, ma che potrebbero esistere dei rischi ancora ignoti insiti nel trattamento sperimentale.

È buona norma sottolineare al paziente che l'essere coinvolti in uno studio clinico è fondamentale per il contributo che si dà alla ricerca e alla collettività, che potrebbe consentire di trarre beneficio dai nuovi trattamenti, ma che egli potrebbe invece non trarne alcun beneficio o peggio, potrebbe riceverne un danno.

Lo studio sperimentale è concepito in modo tale che ciascun malato riceva comunque la miglior terapia possibile, rappresentata o dal trattamento considerato migliore tra quelli disponibili (*gold standard* per il gruppo di controllo) o da quello supposto più efficace, o anche ugualmente efficace ma meno tossico, sottoposto a sperimentazione.

La partecipazione ad uno studio clinico assicura al paziente alti standard di cura, controlli più frequenti delle sue condizioni generali rispetto alle terapie tradizionali e la sicurezza che il suo caso venga seguito da equipe di ricercatori clinici molto qualificati. Questo è vero nella pratica, tuttavia non deve essere un motivo per indurre il paziente a partecipare all'esperimento. Fornire questo messaggio al paziente può tradursi in una *captatio benevolentiae* non etica, anche perché

il paziente ha comunque diritto alla migliore assistenza anche in caso di rifiuto. Lo sperimentatore invece dovrebbe adoperarsi per fornire nella pratica corrente la stessa assiduità che impiega nelle sperimentazioni.

Il malato deve sapere che partecipare ad uno studio clinico rappresenta una garanzia del trattamento da praticare per le limitazioni imposte dai protocolli sulle decisioni soggettive del medico che a volte costituiscono un aspetto negativo nei trattamenti tradizionali.

3.4.1. Consenso informato

Il consenso informato è la complessa procedura che viene utilizzata per garantire l'autonomia del paziente e che si concretizza con il modulo che il malato sottoscrive prima di praticare qualunque indagine diagnostica invasiva o terapia, sperimentale e non. Il principio, già affermato nel primo articolo del Codice di Norimberga (1), che “il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale” percorre tutta la normativa sulla sperimentazione clinica.

Il termine attualmente in uso “consenso informato” non si rinviene nei codici penali e civili, ma è stato importato dagli Stati Uniti dove la dizione *informed consent* risulta essere usata per la prima volta in un processo celebrato nel 1957 in California. In tale occasione, il principio dell'autonomia decisionale del paziente è stato riaffermato come antidoto alla tendenza dei sanitari ad assumersi la quasi completa responsabilità nel decidere quale trattamento il paziente debba seguire.

È bene chiarire che il “consenso informato” rappresenta solamente l'espressione formale e burocratica di un processo più complesso e delicato che si concretizza nell'informazione del paziente sul suo stato di salute e sulle proposte di trattamento proposte e l'ottenimento del suo consenso a sottoporsi alle prescrizioni. Se nella pratica corrente il dovere di ottenere il consenso è stabilito dalla legge, per la sperimentazione questo compito deve essere obbligatoriamente assolto in forma scritta (consenso informato scritto). Esso costituisce quindi una sorta di verbale del rapporto contrattuale tra due parti, che si è già concretizzato durante il consulto, che costituisce la relazione tra due individui oltre che un contratto in termini di diritto.

Nella normativa relativa alla sperimentazione dei medicinali viene specificato che il consenso informato debba contenere un'informazione dettagliata sul “trattamento sperimentale” cui il malato si sottopone, specialmente sugli effetti collaterali e sulla tossicità che deve sempre essere evidenziata. Naturalmente gli stessi principi sono validi per tutti i tipi di studi clinici.

Nel colloquio con lo specialista, durante il quale il malato dovrà dare o meno il suo consenso di partecipazione allo studio, riveste particolare importanza la qualità del processo comunicativo tra utente e medico.

Esso si svolge in tre fasi:

1. scambio delle più importanti informazioni sulla diagnosi, sulla prognosi, sulla qualità della vita prevedibile in relazione alle diverse ipotesi terapeutiche;
2. comprensione delle informazioni trasmesse;
3. scelta volontaria e consapevole delle procedure da seguire.

Principio fondamentale del consenso informato è l'autonomia, e si basa sui seguenti presupposti:

- *Efficacia della comunicazione*

la comunicazione non è semplice informazione, ma un processo bidirezionale che lascia ampio spazio all'ascolto del paziente da parte del medico, si sviluppa nel tempo e include la comunicazione verbale e non verbale. In questa fase il medico deve riuscire a

comprendere lo stato psicologico del paziente, le sue difficoltà, le sue ansie, le sue paure nascoste, e ottenerne la fiducia.

– *Correttezza dell'informazione*

l'informazione deve essere obiettiva, precisa, esauriente e culturalmente adeguata a comprendere:

- la spiegazione delle condizioni mediche che richiedono le procedure proposte;
- la descrizione delle procedure, la spiegazione degli scopi e dei risultati attesi;
- la descrizione e la discussione dei rischi delle procedure consigliate e dei principali effetti collaterali attesi e dei provvedimenti che saranno presi per prevenirli;
- la descrizione di procedure alternative e dei loro rischi, benefici ed effetti collaterali.

La comprensione delle informazioni date riveste un'importanza fondamentale anche dal punto di vista medico legale; pertanto in quelle situazioni in cui la comprensione può essere limitata da ostacoli oggettivi (lingua, differenze culturali, religiose, razziali o etniche) dovrebbe essere richiesto l'intervento di un facilitatore culturale.

Si deve dare al paziente il tempo di riflettere, discutere con altri o chiedere un parere, eventualmente al medico di fiducia.

Fortunatamente in radioterapia raramente esistono emergenze tali da non lasciare il tempo al paziente di potere esaminare i modelli informativi che riceve.

Anche in alcune condizioni di urgenza radioterapica (sindrome mediastinica, sindrome compressiva spinale, prevenzione di fratture patologiche, edemi cerebrali da lesioni encefaliche compressive) il paziente dovrà essere informato sulla opportunità di partecipare ad una sperimentazione di radioterapia. Le informazioni sul trattamento (modalità di frazionamento, dosi totali, ecc.) potranno essere comunicate anche "a posteriori". Quando si verificano contemporaneamente le condizioni che vi sia urgenza, che il paziente non sia in grado di intendere e di volere e che la partecipazione alla sperimentazione sia mirata a rimuovere le condizioni di degrado della volontà, il medico radioterapista potrà rivolgersi ai familiari nella presunzione che questi siano testimoni della volontà del paziente.

La non accettazione dello studio clinico da parte del paziente prevede comunque la somministrazione della migliore terapia tradizionale con efficacia e tossicità conosciuta.

L'accettazione dello studio deve permettere al malato di poterne uscire in qualsiasi momento senza l'obbligo di darne motivazione, e di continuare ad essere trattato in maniera tradizionale e deve essere assicurato che la non accettazione dello, o l'uscita dallo, studio non comprometteranno assolutamente i suoi rapporti con il medico.

Tuttavia la decisione di interrompere la propria partecipazione ad uno studio con la radioterapia può comportare una revisione del piano di cura radioterapico, poiché spesso non è più possibile recuperare le condizioni iniziali dopo che una certa dose è stata erogata con una certa modalità. Le situazioni possono essere molteplici: volumi da ridefinire, frazionamenti da riformulare, interruzioni da recuperare e spesso neppure queste soluzioni di ripiego sono percorribili. Ovviamente il paziente deve essere informato di ciò prima di intraprendere il trattamento radiante.

3.4.1.1. Sperimentazione su minori e persone con ridotta capacità di comprensione

In condizioni normali

Aspetti particolari si presentano nel caso in cui devono essere trattati minori o persone con deficit importanti della comprensione, temporanei o permanenti. In questo caso sono i genitori o il "legale" rappresentante a dare il consenso, dopo essere stati adeguatamente informati sia sui

benefici che sugli effetti collaterali che il trattamento potrà determinare. Deve essere infine valutata l'opportunità di informare il paziente, poiché l'orientamento attuale è quello di coinvolgere tanto più la persona quanto maggiore è il grado di maturazione o la capacità di comprensione. Non esistono regole predefinite né disposizioni di legge a tale riguardo. La responsabilità va condivisa tra curante e rappresentanti legali e va considerata la necessità di avvalersi in questa fase del supporto di uno psicologo.

Problemi possono presentarsi anche quando l'informazione viene fornita a pazienti anziani. Questi sono stati finora spesso esclusi da studi clinici, prevalentemente per non introdurre bias legati alle patologie associate. In questi ultimi anni è chiaramente emerso che una elevata percentuale di anziani può e deve essere sottoposta a terapie specifiche per la patologia da cui sono affetti, e il limite di età per la partecipazione alle sperimentazioni si è elevato. Il medico che deve comunicare la diagnosi e ottenere il consenso alla terapia o all'ingresso in uno studio si trova a volte di fronte una persona "fragile" per la presenza di comorbidità, oppure che manifesta un rallentamento delle funzioni cognitive. Spesso l'anziano delega ai suoi familiari la gestione delle proprie cure; a ciò spesso si aggiunge un'iperprotezione da parte di questi ultimi. Nella maggioranza dei casi tale delega rappresenta il reale desiderio del paziente, altre volte è arrogata dai familiari con diverse motivazioni. Il consenso informato dovrà, in questi casi, essere espresso dai genitori o dal rappresentante legalmente riconosciuto, ma sia il minore, sia l'adulto incapace dovranno essere informati e coinvolti nella procedura decisionale, compatibilmente con la capacità di comprensione e, nel caso del minore, con il grado di maturazione.

Nei riguardi di queste categorie di persone comunque i Codici etici internazionali esplicitamente richiamano al dovere di non includere questi soggetti "in una ricerca a meno che la ricerca stessa non sia necessaria per promuovere la salute della popolazione rappresentata e tale ricerca non possa essere attuata su persone legalmente capaci" (Dichiarazione di Helsinki, art. 24), (2). Le linee guida per il funzionamento dei CE prevedono che "soggetti in queste condizioni non possono essere inclusi in sperimentazioni non terapeutiche (cioè in cui non è prevedibile un beneficio terapeutico per il soggetto od un beneficio a fini preventivi) neppure con il consenso del rappresentante legale" (DM 18 marzo 1998, all. 1) (8).

In condizioni di emergenza

Quello del paziente che ha una ridotta capacità di critica non è comunque un problema risolto. La legge esigerebbe che le decisioni siano assunte dai genitori o dai familiari o dal legale rappresentante, che è una figura comunque nominata da un giudice. Nella grande maggioranza dei casi questa figura non esiste, o perché la situazione evolve più rapidamente di quanto sia necessario per espletare le pratiche o, più spesso, perché il contesto familiare del paziente non ha mai sentito l'esigenza di intraprenderle.

In questi casi i protocolli devono prevedere procedure idonee a garantire l'esclusione dal trattamento sperimentale di quei soggetti che, se in grado di esprimere la propria volontà, avrebbero presumibilmente rifiutato di partecipare. Il consenso potrà essere espresso dai rappresentanti legalmente riconosciuti, se vi sono. In assenza di tali decisori sostitutivi, i membri della famiglia o, più in generale, le persone vicine al soggetto (*proxy*) andranno sentite, ma solo nella veste di testimoni delle opinioni, soprattutto se contrarie alla sperimentazione, che il soggetto stesso avrebbe potuto esprimere, fermo restando che il consenso espresso dal familiare non ha valore sul piano legale. In assenza di decisori sostitutivi legalmente riconosciuti, è, comunque, eticamente accettabile la sperimentazione clinica in situazioni di emergenza o di deficit cognitivo, a condizione che gli interventi previsti dai diversi bracci del protocollo si configurino nell'interesse della salvaguardia della vita, della salute e dell'integrità del soggetto.

Il soggetto deve, in ogni caso, ricevere l'informazione prevista per il consenso, non appena abbia recuperato le necessarie capacità, e, nel caso in cui lo studio proceda oltre la fase acuta, deve poter esprimere il proprio dissenso, uscendo dallo studio senza pregiudizio alcuno.

3.4.1.2. Requisiti del consenso e ruolo dell'informazione

Il Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998, (8) che riprende e sintetizza le indicazioni relative al consenso informato articolatamente contenute nelle norme di BPC allegate al Decreto Ministeriale del luglio 1997, (7), identifica le quattro condizioni fondamentali che qualificano il consenso informato stesso attraverso i seguenti requisiti:

- qualità della comunicazione e dell'informazione;
- comprensione dell'informazione;
- libertà decisionale del paziente;
- capacità decisionale del paziente.

Si devono predisporre le cautele necessarie ad evitare che il consenso si risolva in un adempimento burocratico, nella sottoscrizione di un modulo volto ad esonerare gli sperimentatori da responsabilità più che a raccogliere e testimoniare la scelta, liberamente compiuta dal soggetto, di prendere parte alla sperimentazione.

L'informazione deve investire:

- natura e scopo dello studio;
- trattamenti e procedure previsti;
- probabilità di un'assegnazione causale ad un trattamento nel caso della randomizzazione;
- responsabilità del soggetto;
- aspetto sperimentale dello studio;
- rischi;
- inconvenienti e benefici ragionevolmente prevedibili;
- eventuale assenza di benefici clinici diretti previsti per l'interessato;
- cure alternative disponibili con i loro benefici e rischi;
- aspetti economici connessi alla partecipazione allo studio, compresi gli indennizzi previsti per eventuali danni;
- volontarietà della partecipazione e possibilità di ritirarsi in qualunque momento senza obbligatoriamente fornire le motivazioni;
- modalità di accesso ai dati personali del soggetto e tutela della riservatezza circa gli stessi, nonché segretezza dell'identità del soggetto nel caso di pubblicazione dei risultati dello studio;
- rinnovo del consenso in caso di informazioni rilevanti per la partecipazione allo studio successivamente acquisite;
- soggetti da contattare per informazioni o comunicazioni;
- durata dello studio;
- numero dei partecipanti;
- prevedibili circostanze di interruzione.

A tali elementi informativi necessari per ottenere il consenso informato il Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 (8) aggiunge quello relativo alla possibilità, prevista in molte sperimentazioni, di essere trattati con placebo e quindi di non ricevere terapia.

Relativamente agli studi di fase I, c'è una distinzione tra quelli su farmaci comuni rispetto a quelli sui trattamenti oncologici, radioterapia compresa. Nel primo caso le fasi I sono generalmente condotte su volontari sani e quindi totalmente al di fuori della relazione terapeutica e il consenso informato non rappresenta lo strumento attraverso il quale un soggetto esercita il suo fondamentale diritto alla salute, nelle molteplici valenze ricavabili dall'art. 32

della Costituzione, ma si configura come espressione della libertà personale e della solidarietà sociale, come un atto con cui si dispone di sé a vantaggio di altri. Nel secondo caso invece, la speranza che il trattamento sperimentale sia efficace è sia dell'ammalato sia della collettività. Il DPR n. 439 del 21 settembre 2001 (35) recita a tale proposito "Tali studi possono essere eseguiti sull'uomo volontario malato nel caso di prodotti farmaceutici per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze ad elevata tossicità o che presentano rischi non accettabili nei volontari." Le sperimentazioni in questo campo sono effettuate su malati per i quali il beneficio è supportato solo da ipotesi razionali e dati scientifici.

L'informazione relativa ai punti già individuati dovrà essere fornita utilizzando un linguaggio il più possibile chiaro e comprensibile anche da chi non dispone di specifiche conoscenze di tipo scientifico in ambito biomedico né di una cultura superiore.

L'uso di termini tecnici dovrà essere ridotto al minimo, e, per quelli non eliminabili, dovrà essere fornita una spiegazione comprensibile al pubblico medio.

È utile evitare la ridondanza di informazioni tecniche che non forniscono elementi utili ai fini della decisione, ma, al contrario, annoiano e confondono il potenziale partecipante.

È necessario dare adeguato rilievo ai rischi e agli effetti collaterali ragionevolmente ipotizzabili sulla base delle conoscenze disponibili, senza dilungarsi in pignole e poco rilevanti elencazioni di effetti collaterali minori. È invece importante sollecitare il soggetto a segnalare qualunque difficoltà o disagio che si potrà manifestare durante la sperimentazione, indicandogli con precisione gli sperimentatori a cui potrà fare riferimento.

È opportuno evitare tecniche comunicative accattivanti, ad esempio: promettendo benefici che non sempre sono tali; facendo apparire la partecipazione alla sperimentazione un privilegio da non farsi sfuggire; sminuendo aspetti negativi ed effetti collaterali che potrebbero indurre a preferire altri trattamenti; dando per scontate prassi non suffragate da evidenza.

Al fine di facilitare la lettura del modulo informativo e di consentirne la valutazione critica, è una buona prassi fornire l'informazione sotto forma di risposte alle domande che un paziente si farebbe quando gli viene proposto di partecipare ad una sperimentazione.

Un formale consenso scritto potrà essere acquisito soltanto dopo aver concesso il tempo necessario ad una eventuale rilettura da parte del paziente o delle persone di sua fiducia.

Ogni eventuale opportunità di richiedere ulteriori dettagli deve essere garantita.

3.4.1.3. Raccomandazioni per la costruzione del modulo di consenso informato

Gli elementi fondamentali dell'informazione per il paziente possono trovare spazio in un foglio informativo separato oppure far parte integrante del modulo di consenso; in ogni caso il paziente deve trattenerne copia. Il modulo deve contenere il titolo della ricerca, qualora il titolo originale fosse in inglese anche una traduzione in italiano e, se possibile, nella madre lingua del paziente, e il nome del medico sperimentatore responsabile; è bene inserire sempre un codice o un acronimo della ricerca come è richiesto se si tratta di ricerca con farmaci. Vi deve essere il nome del Centro, ed eventualmente del Centro coordinatore, la dichiarazione che il paziente ha avuto la possibilità di porre ogni domanda ritenuta da lui necessaria, che gli è stato risposto in modo comprensibile ed esauriente e che gli è stato inoltre lasciato tutto il tempo necessario per maturare la sua decisione, eventualmente parlandone con il medico di fiducia. Naturalmente devono essere riportati il nome del paziente e i dati anagrafici necessari per l'identificazione. È necessario indicare, anche nel modulo per quanto succintamente, gli obiettivi della sperimentazione e le procedure sperimentali, inclusi gli accertamenti diagnostici aggiuntivi relativi alla sperimentazione, così come l'elenco dei rischi, gli eventuali disagi e i benefici attesi o possibili. Le procedure terapeutiche (standard) alternative devono essere incluse. Vanno scritte con chiarezza le indicazioni relative alla copertura assicurativa.

Al fine di fornire l'assicurazione che un eventuale rifiuto a partecipare non avrà conseguenze negative nel ricevere il trattamento terapeutico più idoneo, deve essere chiaramente scritto che il paziente è stato informato, che la partecipazione è volontaria, che il rifiuto a partecipare non influirà nel ricevere la terapia più idonea anche nel caso che il paziente si ritirasse a sperimentazione già iniziata.

Deve essere riaffermato che la cartella clinica resterà strettamente riservata e i dati saranno utilizzati con le finalità indicate nello studio. Anche i reperti biologici saranno utilizzati solo con le finalità indicate nello studio. Deve essere affermato che tutti i dati saranno trattati in modo da garantire riservatezza e confidenzialità, in accordo con la legge sulla privacy recentemente riordinata con un Decreto Legislativo (36) sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali. Il modulo di consenso deve inoltre contenere la dichiarazione che il paziente ha diritto ad accedere in qualsiasi momento alle informazioni che lo riguardano.

Per salvaguardare il diritto del paziente ad essere assistito nel modo più opportuno nel caso sopravvengano reazioni avverse, o anche situazioni di disagio meno gravi, è necessario che nel modulo vi siano i nomi e i recapiti di uno o più medici ai quali rivolgersi anche in situazioni di urgenza.

Sarebbe opportuno che il medico di medicina generale (o il pediatra di libera scelta) fosse informato. Per questo motivo deve essere prevista la possibilità, se il paziente lo desidera, di comunicare la partecipazione alla sperimentazione al proprio medico o comunque a un medico di fiducia.

Nel caso di pazienti non in grado di leggere e firmare, e in tutti i casi in cui vi sia bisogno del supporto, ad esempio, di un traduttore, la persona che assiste il paziente come testimone deve aggiungere il proprio nome e la propria firma al modulo di consenso.

Infine, trattandosi di trattamenti che prevedono l'esposizione a radiazioni con modalità specifiche, devono essere incluse le informazioni relative a:

- pianificazione del trattamento radiante compresa l'esecuzione della simulazione e della Tomografia Computerizzata (TC) eventualmente con l'uso di mezzo di contrasto;
- effettuazione, nell'ambito di un programma di garanzia della qualità, di tutti i controlli fisico-dosimetrici necessari ad assicurare la maggiore qualità e accuratezza del trattamento;
- esecuzione del trattamento radioterapico in quanto affetto da _____

Inoltre deve essere incluso il consenso a che:

- vengano effettuati tutti gli esami clinico-strumentali, eventualmente con l'uso del mezzo di contrasto, che il radioterapista riterrà necessari;
- vengano praticati sulla cute tatuaggi o segni con inchiostro indelebile necessari per riprodurre quotidianamente la regione da irradiare;
- vengano eseguite fotografie di documentazione.

Inoltre, deve essere dichiarato che il radioterapista ha illustrato il ruolo della terapia e le modalità del trattamento radiante, ha discusso con il paziente i benefici e i rischi relativi, gli effetti collaterali e gli eventuali danni tardivi, ed ha evidenziato i rischi derivanti dall'eventuale rifiuto della radioterapia.

È necessario che un prospetto dei possibili effetti della radioterapia inerenti all'irradiazione del distretto in oggetto, con le relative norme di comportamento, faccia parte integrante del modello.

Per le pazienti in età fertile il modulo di consenso dovrà sempre contenere il consiglio di evitare concepimenti in corso di radioterapia e nei mesi seguenti. Le pazienti in età fertile se irradiate sull'area pelvica andranno incontro a menopausa radioindotta. In presenza di

alternative terapeutiche che non comportano questi effetti queste devono essere perseguite e la paziente esclusa dallo studio.

Nel modulo di consenso la paziente dovrà sottoscrivere di essere stata informata sui rischi relativi e di non essere gravida. Può essere opportuno proporre di eseguire un test di gravidanza.

3.5. Assicurazione

Deve essere garantita un'adeguata tutela assicurativa ai soggetti che partecipano ad uno studio clinico.

Le recenti disposizioni legislative (10) dispongono che "... il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione; ..."

Il Decreto sopra citato riguarda la ricerca con i medicinali ma, pur non esistendo un analogo decreto per quelle non farmacologiche, per estensione il principio diventa valido anche per esse.

Quando il promotore è una casa farmaceutica l'obbligo di stipulare una polizza è ovviamente di questa. Esistono tuttavia numerose sperimentazioni, abitualmente definite spontanee, ove il promotore può essere un'associazione scientifica "non profit", un gruppo di studio o semplicemente l'articolazione di una struttura sanitaria (unità operativa, reparto, istituto, ecc.). In questi casi l'Azienda Ospedaliera, l'Università o, genericamente, la sovrastruttura amministrativa di un'istituzione sanitaria, rappresenta il promotore (sponsor) della ricerca; intendendo come "promotore della sperimentazione: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica".

Le sperimentazioni in radioterapia sono quasi sempre spontanee; le associazioni scientifiche o i gruppi di studio raramente dispongono delle risorse economiche per stipulare una polizza assicurativa. In questo caso le Aziende ospedaliere o universitarie sono il promotore della ricerca, e ad esse spetta l'onere dell'assicurazione. Tale obbligo deriva anche dal fatto che tra i compiti naturali delle aziende ospedaliere c'è anche quello della ricerca scientifica. Nel caso della sperimentazione clinica dei medicinali la recente normativa (25) prevede esplicitamente che vengano adottate misure perché le assicurazioni necessarie siano comprese nelle coperture assicurative presenti nella struttura, nell'ottica di considerare la sperimentazione non commerciale come una parte integrante dell'assistenza sanitaria, in quanto finalizzata al miglioramento della pratica clinica.

L'opportunità che gli ospedali si assicurino per la ricerca deriva anche dalla necessità di garantire i propri pazienti e i dipendenti nei casi di sperimentazioni spontanee multicentriche, in cui il promotore, generalmente *non profit*, non può garantire la copertura anche per i Centri satelliti.

I CE non esprimono parere positivo per qualsiasi sperimentazione che non abbia una adeguata copertura assicurativa. Gli sperimentatori che si vedono respingere una proposta di protocollo per questo motivo devono comprendere che la bocciatura è a loro stessa tutela.

3.5.1. Criteri ritenuti indispensabili per un'adeguata copertura assicurativa per le sperimentazioni aziendali

I soggetti coinvolti nell'attività di sperimentazione che devono essere tutelati dalla polizza assicurativa aziendale sono:

- sperimentatori dipendenti e/o operanti per conto dell'Azienda Ospedaliera a qualsiasi titolo; borsisti, contrattisti, specializzandi, ecc. sono in ogni caso prestatori d'opera per conto dell'azienda;
- pazienti;
- altro personale eventualmente coinvolto direttamente o indirettamente;
- componenti del CE.

La documentazione assicurativa rilasciata dall'assicuratore deve riportare i seguenti dati:

- parti che hanno concluso il contratto;
- descrizione del rischio e oggetto della garanzia;
- validità temporale della garanzia;
- massimali di garanzia e eventuali limiti del risarcimento;
- eventuali esclusioni;
- eventuali franchigie e scoperti;
- eventuale possibilità di recesso in caso di sinistro.

La garanzia assicurativa deve essere prestata per la specifica attività di sperimentazione. Nel caso in cui la polizza preveda la copertura della generica attività di sperimentazione, è necessario richiedere un massimale specifico per la singola sperimentazione.

Tale garanzia deve riguardare qualunque danno biologico, e/o l'integrità psico-fisica, diretto o indiretto, derivante dalla sperimentazione ai pazienti partecipanti alla medesima, compresi quelli che scaturiscono da colpa professionale dello sperimentatore (imprudenza, negligenza e imperizia); deve altresì coprire i danni biologici o patrimoniali allo sperimentatore e a tutto il personale coinvolto nella sperimentazione, compresi i componenti del CE. L'onere della prova non deve essere a carico del danneggiato, anche se ovviamente deve esistere un nesso di causalità tra sperimentazione e danno al fine dell'ottenimento del rimborso.

Il rimborso deve valere per i sinistri o eventi di danno verificatisi durante il periodo di efficacia dell'assicurazione anche se le relative richieste di risarcimento pervengano dopo la scadenza dell'assicurazione, sempre che sia accertato il nesso causale tra la sperimentazione e il danno.

La polizza deve prevedere un adeguato massimale per sperimentazione per persona, senza alcun limite per sinistro e annualità assicurativa.

Nel caso in cui la polizza preveda una franchigia, essa non deve essere opponibile al terzo danneggiato; ovviamente è preferibile, a garanzia delle persone coinvolte nella sperimentazione, che la garanzia sia totale e, quindi che, rispetto alla sperimentazione, non vi siano né franchigie né scoperti di alcun tipo, in quanto la garanzia assicurativa deve coprire la totalità del risarcimento dei danni connessi alla sperimentazione. La polizza deve preferibilmente prevedere l'esclusione della possibilità di recesso della Compagnia assicurativa in caso di sinistro; nel caso in cui sia invece prevista la clausola di recesso occorre la specifica previsione in polizza dell'impegno dell'assicuratore a comunicare tempestivamente l'avvenuto recesso all'Azienda Ospedaliera che provvederà ad interrompere l'arruolamento di nuovi pazienti.

Considerando i tempi in cui può comparire una sequela tardiva dopo radioterapia, è difficile indicare una durata minima della copertura assicurativa. I cinque anni, che rappresentano un tempo di copertura sufficiente nel caso di farmaci, per i danni derivati da radioterapia appaiono insufficienti; dieci anni potrebbero essere accettabili ma l'ottimale raccomandato è che non esista alcun limite temporale. In realtà questi limiti temporali sono difficilmente ottenibili dalla compagnie assicuratrici che tendono a limitare la copertura assicurativa alle reazioni avverse che si verificano e vengono segnalate entro la conclusione della sperimentazione o, al più, entro un anno dalla sua conclusione e solo se esplicitamente previsti in polizza.

L'obbligatorietà di assicurazione vale per le responsabilità che, secondo il diritto, vengono definite oggettive, cioè le responsabilità che chiamano a rispondere sperimentatore, struttura e sponsor per un evento che è legato all'attività sperimentale da un semplice rapporto di casualità. Anche il caso che l'evento dannoso sia legato all'operatore, per imperizia imprudenza o negligenza, deve essere previsto. Si potrebbe affermare che un danno derivante da colpa dell'operatore non sia strettamente correlato alla sperimentazione, e che pertanto non debba essere compreso tra le garanzie della polizza specifica. A questa affermazione fanno da contrasto tutte le norme che individuano tra le attività pericolose l'impiego delle radiazioni ionizzanti. Nell'ambito di tali attività anche la colpa professionale può essere vista come possibile rischio delle stesse.

Per eventi dannosi imputabili a colpa professionale dello sperimentatore medico, il soggetto, la struttura ove si compie la sperimentazione e lo sponsor sono egualmente chiamati a risponderne, in base alle norme vigenti che attribuiscono loro una specifica responsabilità, sia pure su un piano diverso rispetto all'evento casuale. Essi sono non solo responsabili per tutti i danni causati da un comportamento non corretto con il conseguente onere di risarcire i relativi danni materiali, ivi compreso il danno biologico rapportabile alla sofferenza patita dal soggetto danneggiato, ma anche penalmente perseguibili per la colposità del comportamento dello sperimentatore, qualora questo venga ritenuto responsabile del danno procurato. Questo significa che gli stessi soggetti sono tenuti al risarcimento non solo dei danni patrimoniali, ma anche del danno morale quale conseguenza del reato loro addebitabile di lesioni colpose (articolo 590 del Codice Penale).

La copertura assicurativa, sempre come richiesto dalla vigente normativa, dovrà essere estesa a tutti quei possibili costi, che il soggetto che subisce danni deve sopportare per sottoporsi a nuovo o ulteriore trattamento medico per eliminare o lenire le conseguenze negative derivanti dalla sperimentazione (questo aspetto potrebbe essere molto rilevante nella sperimentazione con uso di radiazioni ionizzanti).

Da quanto sopra consegue come sia importante la funzione e la conseguente responsabilità che compete ai singoli CE nel momento in cui vagliano i parametri della copertura assicurativa offerta dagli sponsor per la specifica sperimentazione clinica di un determinato farmaco o tecnica innovativa (come nel caso delle radiazioni ionizzanti).

Questo non solo perché la sperimentazione non può mai essere iniziata in assenza di un preventivo assenso da parte di un eventuale promotore, ma anche perché il consentire una sperimentazione non sufficientemente garantita dal punto di vista assicurativo potrà far cadere sui componenti dello stesso Comitato una responsabilità analoga a quella degli sperimentatori nel caso che uno o più soggetti che sono sottoposti a sperimentazione subiscano danni per il cui indennizzo o risarcimento non vi sia copertura adeguata.

Per questa ragione la FNaCE (Federazione Nazionale dei CE, organismo che raggruppa in forma federalista i CE operanti nell'ambito nazionale), ha indirizzato ai comitati confederati una raccomandazione affinché ogni sperimentazione sia assistita da una copertura assicurativa minima, ed ha inoltre interessato alla problematica anche il mondo assicurativo nazionale (ANIA - Associazione Nazionale fra le Imprese Assicuratrici).

3.6. Organi di tutela: i Comitati Etici

I CE (usando la terminologia adottata dalla normativa nazionale, invece della più corretta di Comitati di Etica) sono organismi indipendenti, composti da personale sanitario e non, che hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.

Accanto a questo compito, sancito a livello nazionale e comunitario da una specifica normativa, i CE in Italia rappresentano anche un luogo di aggregazione e di crescita della cultura bioetica, influenzando sulle scelte etiche dei servizi sanitari e sulla formazione degli operatori e dei cittadini.

La valutazione delle sperimentazioni rappresenta la funzione più frequentemente richiesta al CE ed è considerata il suo compito primario e irrinunciabile, in accordo con il Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 (7) che ne prevede le funzioni in relazione alla sperimentazione clinica dei medicinali. In questo caso, il parere del CE è obbligatorio e vincolante. Sotto questo aspetto il comitato assolve non solo una funzione di carattere burocratico amministrativo, ma anche una funzione di carattere etico, fornendo inoltre garanzie sotto il profilo clinico e scientifico.

Il Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998 (8) relativo all'istituzione e al funzionamento dei CE ha fornito orientamenti integrativi più dettagliati, in particolare in relazione alla composizione, all'indipendenza e al funzionamento degli stessi. I CE sono organismi multidisciplinari i cui membri, nominati dal consiglio di amministrazione della struttura sanitaria, hanno competenze di tipo tecnico (clinici con esperienza nel campo delle sperimentazioni terapeutiche, farmacologi, biostatistici, giuristi, ecc.), amministrativo (il farmacista ospedaliero, il direttore sanitario dell'istituzione sede della sperimentazione e, per quanto riguarda gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - IRCCS, il direttore scientifico), umanistico (esperti di bioetica, esponenti di organizzazioni di volontariato, assistenti spirituali, ecc). Il Decreto Legislativo 211 del 24 giugno 2003 (10), relativo all'attuazione della Direttiva 2001/20 della Comunità Europea (37), ne ribadisce i compiti.

L'imparzialità di giudizio è garantita dalla mancanza di subordinazione gerarchica del Comitato nei confronti della struttura in cui opera, dalla presenza quanto più possibile di componenti non dipendenti dalla struttura, dall'obbligo da parte dei membri di non pronunciarsi per le sperimentazioni nelle quali sussista un conflitto di interessi diretto o indiretto.

Per gli IRCCS si richiede che tutti i componenti siano membri esterni all'istituzione, fatti salvi i membri *ex-officio* previsti dal Decreto Ministeriale (7).

La metodologia seguita dal Comitato per giungere alla formulazione del parere non è strettamente vincolata da prescrizioni di legge. Ogni Comitato però deve stabilire per iscritto, all'inizio del proprio mandato, le procedure che intende seguire per arrivare ad esprimere il parere, nonché tutti gli aspetti relativi al funzionamento proprio e dell'ufficio di segreteria, inclusa l'archiviazione dei dati. Deve essere dotato di risorse informatiche per l'inoltro dei dati delle sperimentazioni all'Osservatorio Nazionale per le Sperimentazioni Cliniche presso l'Agenzia Italiana del Farmaco, di recente istituzione (38). Inoltre, particolare attenzione deve essere posta alla frequenza di convocazione delle riunioni, alla designazione dei relatori, alle procedure di decadimento e di avvicendamento dei componenti, al quorum necessario per l'espressione di un parere.

La metodologia di lavoro è quella propria dell'etica, che prevede l'approfondimento della questione dal punto di vista tecnico-scientifico, l'individuazione di eventuali punti critici di tipo scientifico o etico, la discussione e il confronto tra i membri alla luce dei principi etici di riferimento, con particolare riguardo alla Dichiarazione di Helsinki nella versione più recente (2), alle Linee guida internazionali per la ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani (39), alle norme di BPC dell'Unione Europea (ICH-GCP) (40).

Il giudizio etico non prescinde in nessun caso dalla valutazione della validità scientifica. Infatti non può essere etico un progetto che non sia scientificamente valido, anche se può essere vero il contrario.

Di fronte a questioni nelle quali risulti difficile trovare un accordo, il Comitato ricercherà laboriosamente la posizione che più di tutte difenda e promuova il rispetto dei diritti della persona umana.

Lungi dal costituire un freno al progresso scientifico, il CE rivela il suo compito di indirizzo e legittimazione della ricerca biomedica, di garanzia che le considerazioni correlate al benessere del soggetto umano abbiano la precedenza sugli interessi della scienza e della società.

La prima fase della valutazione prevede generalmente l'esame della completezza dei documenti presentati al Comitato dal promotore della sperimentazione, compito che può essere assolto dalla segreteria del Comitato. Segue la valutazione della validità scientifica e della fattibilità tecnica, che può essere eseguita da un sottocomitato scientifico composto dai membri tecnici i quali esaminano, ognuno per la propria competenza, gli aspetti relativi alla validità del razionale della sperimentazione, alla pertinenza del disegno dello studio, alle modalità di conduzione, alle schede di raccolta dati, alla valutazione dei risultati, e forniscono un primo giudizio sulla validità tecnico-scientifica. Se necessario, il Comitato può convocare in questa fase istruttoria esperti *ad hoc* e, in casi particolari, il ricercatore responsabile della sperimentazione, per far luce su aspetti specifici. Qualora la sperimentazione includa la radioterapia è particolarmente importante che i CE abbiano a disposizione, meglio in forma stabile, le professionalità competenti nella materia, cioè i radioterapisti oncologi (e, in qualche caso, esperti in fisica medica).

Dopo aver esaminato gli aspetti tecnici e scientifici e la compatibilità con le risorse della struttura, il CE al completo procede alla valutazione complessiva dell'eticità. In particolare vengono presi in esame gli aspetti relativi alla tutela dei soggetti coinvolti nella sperimentazione, con particolare riguardo al rapporto rischio/beneficio del trattamento sperimentale, al consenso informato, al diritto all'integrità fisica e mentale, al diritto alla riservatezza, al diritto a rinunciare alla sperimentazione in qualsiasi momento senza che ciò pregiudichi il successivo trattamento, alle particolari condizioni richieste per la tutela di soggetti vulnerabili, come i malati di mente o i minori, alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni eventualmente cagionati dallo sperimentatore. Uno dei compiti del CE è anche quello di verificare che lo sponsor della sperimentazione assicuri, mediante idonea copertura assicurativa o finanziaria, gli sperimentatori e le strutture ove essi operano contro eventuali richieste di indennizzo derivanti dalla conduzione della sperimentazione. La nuova normativa sulla sperimentazione senza scopi commerciali (25) assegna ai CE il compito di verificare che la sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica e come tale costituisce parte integrante dell'assistenza (art.1).

Il CE è chiamato inoltre a formulare un parere riguardo l'idoneità dello sperimentatore, gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso e gli emolumenti di qualsiasi natura da corrispondersi a favore degli sperimentatori, l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione, l'adeguatezza della struttura sanitaria, con particolare riguardo a che i pazienti che non partecipano alla sperimentazione possano usufruire dei servizi sanitari senza essere in alcun modo penalizzati dall'attuazione della sperimentazione.

Il CE deve inoltre verificare la compatibilità del programma di ricerca con le leggi e i regolamenti vigenti, con le caratteristiche culturali e il *background* etico, morale e religioso della popolazione locale.

Se necessario, il CE può chiedere al promotore una sola volta di fornire informazioni integrative prima del parere finale.

Il parere finale viene espresso mediante il consenso dei membri. Se l'accordo non è unanime il presidente chiama al voto, richiedendo una maggioranza di almeno la metà più uno dei componenti.

Il parere favorevole può essere accompagnato dalla richiesta di modificare uno o più aspetti della sperimentazione, specificando se le modifiche devono essere sottoposte nuovamente all'attenzione del Comitato o se si può intraprendere direttamente la sperimentazione. Le richieste di modifica tuttavia possono essere effettuate solo dal CE del Centro coordinatore; in uno studio multicentrico gli altri Comitati possono accettare o respingere *in toto* la sperimentazione anche se supportata dal parere favorevole del CE del Centro coordinatore. Possono essere invece richieste modifiche al modulo di consenso informato che siano valide per il solo Centro di riferimento.

Il parere, favorevole o contrario, deve essere comunicato, con le relative motivazioni, al promotore, al Ministero della Salute, all'autorità competente, entro i tempi stabiliti dal Decreto Legislativo 211 del 24 giugno 2003 (10).

Il CE deve esprimere un parere, che è vincolante, anche in merito alla proposta di emendamenti di protocolli già approvati o in via di approvazione.

Infine il CE ha la responsabilità di monitorare le sperimentazioni già approvate affinché siano condotte con rigore metodologico e nel rispetto delle procedure di consenso informato, e di assicurarsi che la frequenza e l'entità degli eventi avversi gravi sia eticamente accettabile, richiedendo periodiche informazioni sull'andamento delle sperimentazioni sino alla loro chiusura formale.

Come accennato all'inizio, gran parte dei CE, nei propri statuti, si attribuisce compiti più ampi di quelli legati alla revisione delle sperimentazioni, e per i quali il parere non assume comunque un valore vincolante; in particolare un ruolo di sensibilizzazione bioetica per il personale sanitario e amministrativo dell'ospedale e, più frequentemente, una funzione consultiva per problematiche etiche che possano scaturire all'interno della pratica assistenziale.

4. ASPETTI SPECIFICI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON RADIOTERAPIA

4.1. Collegialità

L'esecuzione di un trattamento radiante si avvale delle prestazioni di più figure professionali, medico, fisico, tecnico, infermiere, ecc.

La dichiarazione di Helsinki (2) stabilisce che la supervisione della ricerca sugli esseri umani spetta a persone di qualificazione medica e dovrebbe essere condotta solo da personale scientificamente qualificato. Nella genericità dei termini della dichiarazione si legge, nel nostro caso, che se al medico radioterapista oncologo spetta la supervisione, la conduzione può essere responsabilità, per quanto di propria competenza, anche di altre figure che possono rientrare nella definizione "personale scientificamente qualificato", nei limiti stabiliti dalla legge.

Il paziente è al Centro del trattamento terapeutico e il rapporto privilegiato è con il medico, in questo caso il radioterapista, che ha la responsabilità della terapia. A lui spetta la valutazione del rapporto rischio-beneficio, dell'allocazione delle risorse, delle opzioni terapeutiche tenuto conto della finalità delle cure, delle condizioni cliniche del paziente, della speranza di vita, delle patologie collaterali. Nella esecuzione del trattamento sono coinvolte altre figure caratterizzate da diverse professionalità ruoli e responsabilità. Il più lontano dal paziente, che generalmente non lo conosce, è il fisico ("esperto in fisica medica", secondo il comma 1, lettera i) del D.lgs. 187/2000) (15), che fornisce garanzie sui piani di trattamento e in generale sull'affidabilità e la qualità degli aspetti più tecnologici legati alla somministrazione delle dosi con modalità, geometrie e caratteristiche conformi a quanto prescritto dal medico. A seconda delle sperimentazioni il fisico è più o meno coinvolto negli aspetti innovativi della sperimentazione. Se però la sperimentazione è innovativa sotto gli aspetti di sua competenza, e cioè quelli più tecnologici e dosimetrici, il suo coinvolgimento deve essere previsto e soprattutto documentato.

Il più vicino al paziente è il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) il quale, proprio perché è a contatto con il paziente in qualità di persona che lo accoglie e lo conduce nel trattamento, può meglio percepire il disagio e gli eventuali problemi che magari non verrebbero riferiti al medico. Ciò è vero anche quando il paziente partecipa ad una sperimentazione. Anche in quest'ottica il *Radiotherapy Technology Group* ha predisposto in ambito EORTC delle Linee Guida dedicate alla sperimentazione clinica (41).

È quindi importante che il tecnico sia a conoscenza del fatto che il paziente è in sperimentazione e sia coinvolto nelle varie fasi nell'assicurare il migliore accompagnamento durante il percorso sperimentale. Analoghe considerazioni dovrebbero portare ad un maggiore coinvolgimento del personale infermieristico.

Infine è da considerare che, al momento in cui si scrive, la partecipazione alla sperimentazione clinica senza finalità commerciali assicura al personale medico e sanitario l'attribuzione di crediti formativi (ECM), attribuendo un valore positivo a quest'attività non solo nei riguardi dei benefici assistenziali possibili ma anche delle ricadute sull'adeguamento professionale (25). Per questo motivo è importante che tutti gli specialisti coinvolti nello studio siano inclusi nel protocollo e assicurino la propria consapevole collaborazione

4.2. Obblighi del promotore e degli sperimentatori

4.2.1. Sponsor o promotore

La definizione di sponsor (7) fino ad oggi è stata la seguente: “un individuo, una società, una istituzione, oppure un’organizzazione che, sotto la propria responsabilità, dà inizio, gestisce e/o finanzia uno studio clinico”. L’individuazione dello sponsor è legata al tipo di sperimentazione che si effettua, se “spontanea” o sponsorizzata a seconda che esista o meno un ente finanziatore diverso dall’istituzione in cui si svolge la sperimentazione stessa. Viene identificata anche la figura dello sponsor-sperimentatore “sotto la cui diretta responsabilità il prodotto da sperimentare viene somministrato, distribuito o utilizzato. Nel termine non sono comprese persone che non siano individui (ad esempio non indica una società o un’agenzia). Gli obblighi di uno sponsor-sperimentatore comprendono sia quelli di uno sponsor che quelli di uno sperimentatore” con notevole ambiguità anche riguardo ai doveri e agli obblighi riconosciuti dalla legge stessa.

Nel nuovo Decreto Legislativo entrato in vigore il 1° gennaio 2004 (10) che sostituisce e integra le precedenti BPC, lo sponsor è chiamato promotore con la seguente definizione: “una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica”. Al momento della stesura del presente documento non sono ancora stati pubblicati tutti i decreti applicativi e l’unica certezza è che le nuove norme di BPC prevedono sanzioni pecuniarie per la violazione degli obblighi da parte sia dello sperimentatore sia del promotore.

Lo sperimentatore, per poter condurre adeguatamente la sperimentazione per la quale è stato selezionato dallo sponsor, deve essere qualificato per istruzione, formazione ed esperienza e possedere le risorse necessarie.

Per quanto riguarda le sperimentazioni con radiazioni ionizzanti non vi sono indicazioni di legge che identificano la figura dello sponsor/promotore, anche perché queste sperimentazioni sono di fatto spontanee e quindi lo sperimentatore si identifica con lo sponsor/promotore. Vigge l’obbligo di trasmettere la documentazione relativa alla sperimentazione, compresa la valutazione del CE, al Ministero della Salute almeno trenta giorni prima dell’inizio.

Autorizzazione: Prima di avviare un programma di ricerca medica o biomedica deve essere acquisito il parere vincolante del CE, che terrà conto, nella valutazione, dei principi della pubblicazione 62 dell’ICRP, (*International Commission on Radiological Protection*) nonché delle indicazioni della Commissione europea *Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research*. Il piano della ricerca, con allegato il parere favorevole del predetto CE, deve essere notificato al Ministero della Salute almeno trenta giorni prima dell’inizio della ricerca (modifiche apportate art. 39 comma 3 lett. b) della Legge 1° marzo 2002, n. 39) (24).

Non si parla di sponsor, e quindi l’obbligo è presumibilmente per lo sperimentatore. Va notato che in tutta la normativa relativa alle radiazioni il testo degli articoli è molto impreciso (Decreto Legislativo n. 230 (art. 108) (21), Decreto Legislativo n. 187 (15) e Legge n. 39 (24), art. 39 che modifica i due Decreti precedenti, per quanto riguarda la sperimentazione con le radiazioni) a fronte dell’estremo dettaglio degli obblighi di legge quando la sperimentazione riguarda l’uso dei medicinali (Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 All. 1) (7).

4.2.2. Doveri dello sponsor o promotore

Qualora la sperimentazione ricada sotto il DL.vo n. 211 del 24 marzo 2003 (10), la normativa prevede che lo sponsor/promotore soddisfi una serie di obblighi allo scopo di diminuire i rischi e massimizzare i benefici della sperimentazione. In particolare vi sono obblighi precisi in relazione alla segnalazione di reazioni avverse e di eventi avversi all'Osservatorio per la sperimentazione e ai CE interessati.

Eventuali emendamenti, deviazioni o modifiche del protocollo devono essere comunicati al CE, dove verranno distinti dalla Segreteria del Comitato in relazione al fatto che si tratti di emendamenti sostanziali, secondo quanto stabilito dall'art. 10 del DL.vo n. 211. In particolare ove le modifiche siano tali da incidere sulla sicurezza o tali da modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno della sperimentazione o siano rilevanti in relazione allo svolgimento clinico dello studio.

In caso di sperimentazioni multicentriche, lo sponsor è tenuto a fornire periodicamente al CE un esauriente rapporto riguardante la globalità delle strutture coinvolte. In ogni caso alla fine della sperimentazione lo sponsor/promotore è tenuto a darne comunicazione alle autorità previste dalla legge e ai CE interessati. Tale obbligo vige anche nel caso di conclusione anticipata o interruzione dello studio.

Altro dovere dello sponsor nella sperimentazione con medicinali è l'approvvigionamento dei farmaci destinati alla sperimentazione che dovranno essere fatti pervenire corredati dalla documentazione di legge, esclusivamente al servizio di farmacia interna del presidio ospedaliero ove si svolge lo studio, che provvederà a sua volta a distribuirli al reparto dove si effettua la sperimentazione.

Nel caso di sperimentazioni con radiazioni non vi sono obblighi definiti dalla legge riguardo la segnalazione di eventi e reazioni avverse. Si ritiene tuttavia metodologicamente corretto che lo sperimentatore ne tenga traccia e ne dia comunicazione al CE e ad eventuali altri Centri coinvolti.

4.2.3. Esigenze dello sponsor: controllo, tempi e *safety*

Per adempiere ai suoi doveri nei confronti della sperimentazione, lo sponsor/promotore può identificare un'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) per delegarle compiti e funzioni proprie. Una CRO può avere i compiti di adottare i sistemi di assicurazione di qualità e di controllo di qualità; la responsabilità finale rimane comunque dello sponsor/promotore.

Tipicamente lo sponsor/promotore desidera essere aggiornato (se possibile, in tempo reale) sulla situazione dello studio: stato di avanzamento, velocità di arruolamento, percentuale di risultati positivi, reazioni avverse, eventuali rinunce e così via. Molto spesso, infatti, una sperimentazione, specie se multicentrica, è difficile da controllare nel suo iter applicativo in ambito clinico: essa procede in modo quasi autonomo per parecchio tempo prima di presentare i risultati. Per ottenere i riscontri necessari si devono soddisfare e rispettare alcune tappe intermedie fondamentali:

- relazioni del/dei soggetti identificati come monitor;
- analisi *ad interim* dello statistico;
- analisi conclusiva e, eventualmente, analisi relative alle sottopopolazioni studiate.

Allo stesso modo, le segnalazioni relative agli eventi indesiderati (*safety* dello studio) possono subire ritardi lungo la catena di trasmissione (dallo sperimentatore al monitor ed eventualmente al Direttore medico per la verifica e, infine, al Dipartimento di *safety* dello sponsor). Lo sperimentatore deve comunicare immediatamente al promotore della sperimentazione gli eventi avversi e le reazioni avverse serie (DL.vo n. 211, artt. 16 e 17) (10),

mentre lo sponsor/promotore deve garantire che tutte le informazioni relative a sospette reazioni avverse serie vengano notificate al più presto alle autorità competenti e ai CE interessati.

A conclusione di studi multicentrici lo sponsor e/o il coordinatore dello studio, devono fornire una relazione finale sullo stato della sperimentazione nonché copia completa di rapporti e di eventuali pubblicazioni. Lo sponsor si deve anche occupare dell'organizzazione di un servizio di *long term data storage*, mediante il quale tutti i dati generati vengono conservati in modo da garantire una archiviazione sicura.

4.2.4. Conflitto di interesse tra paziente, sperimentatore e proponente

La partecipazione alle sperimentazioni cliniche comporta alcune argomentazioni con possibili critiche anche da parte di molti ambiti scientifici, in particolare a riguardo del compenso dei medici in qualità di sperimentatori. Infatti lo sviluppo di un farmaco non presenta solamente obiettivi di interesse scientifico e sanitario, ma anche obiettivi industriali: il farmaco è uno strumento di salute e allo stesso tempo un prodotto industriale (in questo senso la sperimentazione con radiazioni ionizzanti potrebbe essere interessata solo marginalmente dalla problematica del compenso a patto di chiarire previamente il limite tra sperimentazione propriamente detta e innovazione tecnologica, nella quale ultima sono coinvolte molte ditte produttrici di presidi tecnici e sistemi integrati per la radioterapia). Da tale prodotto, attraverso il miglioramento della salute delle persone, derivano alle aziende ritorni economici e profitti e sarebbe pertanto giusto che quanti dedicano impegno, tempo e spese per realizzare tale prodotto ne traggano un equo compenso, siano essi dipendenti o clinici esterni che collaborano al progetto di ricerca. L'aspetto eticamente rilevante non riguarda il compenso o la sua entità, quanto la sua congruità e la trasparenza delle modalità con la quale viene erogato. L'eventuale compenso dovrebbe essere proporzionale alla quantità di lavoro svolto. Il CE che valuta lo studio deve essere informato del compenso previsto per il medico e deve valutare la congruità tra l'offerta e l'impegno richiesto. La remunerazione dello sperimentatore può consistere anche in un concordato potenziamento della struttura di appartenenza in termini di servizi, apparecchiature e/o personale a beneficio dell'assistenza.

Talora viene invocata l'etica per escludere un legame diretto tra l'opera del medico e i compensi previsti dal progetto. Sembra confermata l'osservazione che, in senso molto generale, ha fatto lo storico della medicina Albert Jonsen (42): medicina, economia ed etica sono tre sistemi generali la cui coabitazione ha suscitato sempre disagio. Afferma Jonsen:

La medicina e le cure sanitarie sono ora esplicite imprese finanziarie. L'etica della medicina subisce al giorno d'oggi chiaramente la pressione delle diverse costrizioni economiche. I medici, gli economisti e i filosofi devono imparare a capirsi meglio gli uni con gli altri, e a sostituire la coabitazione imbarazzante con qualcosa che si avvicini ad una chiarezza contrattuale.

Quando è previsto un compenso altro potenziale problema è rappresentato dal conflitto di interesse. In termini generali, si ha un conflitto di interesse quando ci si trova in una condizione nella quale il giudizio professionale riguardante un interesse primario (la salute di un paziente o la veridicità dei risultati di una ricerca o l'oggettività della presentazione di una informazione) tende ad essere indebitamente influenzato da un interesse secondario (guadagno economico, vantaggio personale).

Il conflitto di interessi è una condizione, non un comportamento: non esiste un livello-soglia oltre il quale si possa parlare di conflitto di interesse, ma esiste un *continuum* tra un potenziale conflitto e un conflitto attuale. Al contrario il dibattito è spesso centrato su ciò che è giusto e ciò che è sbagliato fare, invece che su uno spettro di comportamenti. Il conflitto di interesse di tipo economico non può essere eliminato, anche perché il legame tra

ricercatori e industria (che in genere rappresenta lo sponsor) è necessario per entrambi. La presenza di un conflitto di interesse non è sinonimo di disonestà o di faziosità, ma esprime soltanto una potenziale interferenza in ciò che viene detto o scritto.

Essa deve essere minimizzata con opportuni interventi, quali rendere pubblici tutti i legami di tipo economico che possono in qualche modo interferire con il proprio giudizio e, soprattutto, creare delle linee guida di comportamento.

Il recente Decreto (25) sulla sperimentazione non commerciale prevede esplicitamente una dichiarazione di assenza di conflitto di interesse in relazione al coinvolgimento sugli utili commerciali.

4.3. Diritto/dovere di pubblicazione dei dati

Una questione spinosa e ancora fonte di discussione è quella della proprietà dei dati e del diritto/dovere di pubblicazione.

È raro che in uno studio spontaneo si riscontri questo problema, che invece è spesso presente quando un protocollo sperimentale è promosso da una casa farmaceutica. Ancora il recente Decreto sulla sperimentazione *non profit* (25) prevede esplicitamente che i dati appartengano alla struttura che promuove la ricerca e che il promotore ne possa decidere la pubblicazione indipendentemente da eventuali ricadute economiche sulla ditta farmaceutica che li produce, sia che si tratti di risultati “negativi” sia che si tratti di risultati rilevanti per una nuova indicazione terapeutica di un farmaco già autorizzato (art 10). Nelle sperimentazioni sponsorizzate, invece, accade ancora sovente che nel protocollo di studio o nel contratto si faccia espresso divieto agli sperimentatori di pubblicare le loro osservazioni senza l’autorizzazione dello sponsor. A questo proposito è utile ricordare quanto ribadito dalla recentissima Direttiva 2005/28/CE (43), che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la BPC relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, in cui si sottolinea che nel protocollo deve essere inclusa anche la politica seguita in relazione alla pubblicazione dei dati relativi alla sperimentazione, in modo da fornire sia agli sperimentatori che ai CE un accordo preventivo su questo punto controverso.

Numerosi CE esprimono parere contrario al protocollo sulla base di questa clausola, basandosi sul principio che lo sperimentatore deve conservare il diritto di esprimere la propria opinione in ambito scientifico, assumendosene le responsabilità. Né vale arguire che i risultati su un piccolo numero di soggetti, all’interno di una sperimentazione multicentrica, non hanno valore statistico; la contestazione, valida sul piano scientifico e metodologico, non lo è nel principio della libertà della scienza. Lo sperimentatore ha il diritto di esporsi alle critiche e anche al ridicolo, ma i pareri devono godere di “immunità” legale fintanto che siano espressi in ambito scientifico.

Gli sperimentatori e i promotori inoltre devono sentire l’esigenza di pubblicare anche i risultati negativi, anche se questi sono in contrasto con gli interessi dei secondi, e i revisori per le case editrici scientifiche dovrebbero dare un adeguato risalto anche agli studi fallimentari, evitando il noto effetto “*bias* di pubblicazione”. Si consideri l’importanza che può avere anche la singola osservazione di una reazione avversa inaspettata: è diritto che la notizia possa diventare di dominio pubblico tra gli operatori del settore.

Il problema del conflitto d’interessi è posto al centro del dibattito attuale in merito alla proprietà e al potere di pubblicazione dei risultati delle sperimentazioni.

Uno degli elementi che caratterizzano il rapporto economico tra l’industria e la ricerca medica, è proprio il potere decisionale della prima sul destino della pubblicazione dei dati degli studi, nel senso che i dati ottenuti e raccolti in una sperimentazione sponsorizzata vengono considerati di proprietà dell’industria e ricerche che portano dati negativi non vengono in genere

pubblicate. Ne consegue, ad esempio, che le revisioni sistematiche e le meta-analisi non ne possono tenere conto. Una serie di articoli sulle principali riviste mediche (44, 45) ha sottolineato la non equivalenza della significatività statistica e dell'importanza clinica: questo è un errore comune nell'interpretazione del termine "studio con esito negativo" in relazione al trattamento consolidato, allorché non siano trovate differenze significative. Infatti quando l'esito di una sperimentazione di un trattamento viene classificato come non significativo, e quindi negativo, significa semplicemente che non vi è sufficiente evidenza statistica per rilevare differenze; ciò non esclude che il trattamento possa essere clinicamente rilevante e altri studi lo possano mettere in evidenza.

Si è già detto che in Radioterapia non sempre è possibile effettuare tutte le fasi degli studi per problemi di numerosità di pazienti nelle diverse patologie, o disponibilità di tecnologie avanzate o per problemi etici legati alla tossicità dei trattamenti. È dunque importante che tutte le informazioni relative a studi anche "negativi" siano rese disponibili alla comunità scientifica.

Considerazioni diverse possono essere fatte per le opinioni espresse e divulgate mediante la stampa di massa. La comunicazione al pubblico deve sempre essere successiva alla discussione dei risultati in ambito scientifico. I buoni risultati possono essere divulgati anche se sono controversi, ma devono esistere. Il trionfalismo immotivato su un nuovo trattamento, per motivi di autoaffermazione o più grettamente economici, non è etico, quando non sia a volte oltre i limiti della legalità.

4.3.1. Proprietà dei dati

Oltre a questi aspetti che riguardano il diritto/dovere di rendere pubblici i risultati di una sperimentazione in base all'obbligo etico di diffondere al massimo le informazioni per evitare le duplicazioni e per rendere disponibili i benefici ottenuti, c'è anche il problema di definire la "proprietà" dei dati e la partecipazione alla pubblicazione delle varie figure che hanno collaborato alla sperimentazione.

Il Comitato Internazionale degli Editori dei Giornali Medici (ICMJE, *International Committee of Medical Journal Editors*) ha definito fin dal 1997 i requisiti dei manoscritti sottoposti per pubblicazione; i criteri sono stati aggiornati nel 2003 (46) e sono accettati dalle maggiori riviste internazionali tra cui anche l'*International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* (47).

Secondo le indicazioni della ICMJE ogni autore dovrebbe avere partecipato sufficientemente al lavoro per assumersi la responsabilità del contenuto pubblicamente. L'autore può essere accreditato come tale solo in caso di contributo sostanziale a:

- concepimento ed elaborazione dello studio;
- analisi e interpretazione dei dati;
- stesura dell'articolo o sua revisione critica sotto il profilo dei contenuti intellettualmente importanti;
- approvazione finale della versione destinata alla pubblicazione.

Le condizioni sopra citate dovrebbero essere esaudite tutte, in un contesto ottimale.

Procurare i fondi e/o raccogliere i dati, non giustificano di per sé la qualifica di autore. Nemmeno la supervisione generale di un gruppo viene ritenuta sufficiente per ottenere questa qualifica. Si può commentare, peraltro, che raramente un autore risponde pienamente a tutti i criteri su elencati.

Nel caso di studi multicentrici, sempre più spesso il lavoro viene attribuito al gruppo. In ogni caso, tutti i membri del gruppo indicati come autori dovrebbero rispondere ai criteri di cui sopra. L'ordine dei coautori dovrebbe essere deciso congiuntamente secondo criteri trasparenti e

predichiarati. I membri che non sono autori ma che hanno partecipato alla ricerca possono essere inseriti nei ringraziamenti, previa autorizzazione.

Sembrerebbe scontato che un lavoro scientifico riconosca come autore chi lo ha concepito, condotto, scritto, riveduto e corretto; non sono invece infrequenti i casi in cui l'attribuzione della qualifica di autore viene decisa in base a criteri di natura di merito non scientifico. Tali comportamenti sono talora di dubbia compatibilità con l'etica medica e scientifica.

Appare necessario specificare comunque che il responsabile del reparto è chiamato per sua specifica mansione professionale alla valutazione critica della produzione scientifica che "esce" dal suo reparto e a "validarla".

Se la proprietà del lavoro scientifico può apparire un argomento scomodo, la "proprietà" dei dati raccolti innesca sentimenti ancora più virulenti. Chi ha raccolto con fatica, nell'arco talora di una intera vita professionale, dati clinici in un database non accetta facilmente che quei dati non siano di sua proprietà. Negli studi multicentrici questi aspetti sono discussi "prima" e la proprietà è dei membri qualificati del gruppo. Nel singolo Centro la "proprietà" è del Centro e il database non deve essere asportato, alterato, o distrutto. È anche facilmente comprensibile l'inappropriatezza di pubblicare a proprio nome i dati di un certo Centro quando, avendolo lasciato, si operi professionalmente altrove. In questi casi è necessario il consenso del responsabile del primo Centro. Appartiene tuttavia all'etica anche il corretto riconoscimento dei meriti professionali.

Riteniamo infine che in tutti i casi in cui siano coinvolte le persone, gli autori della pubblicazione debbano seguire alcune regole fondamentali. In particolare debbono dichiarare di aver seguito i codici etici, quali la Dichiarazione di Helsinki (2), e di aver ottemperato alle norme di legge anche in relazione alla privacy (36), e che i pazienti abbiano rilasciato il loro consenso. In nessun caso devono essere mostrate fotografie in cui si possano riconoscere i pazienti o altri dati da cui i pazienti possano essere identificati. Inoltre, qualora vi sia stata l'approvazione da parte di un CE, sarebbe opportuno esplicitarlo.

4.4. Registro e database dei medicinali

Nel campo della sperimentazione clinica si va consolidando l'idea che la raccolta sistematica delle sperimentazioni e dei dati relativi in registri o basi di dati sia un mezzo importante per diffondere la conoscenza e le informazioni che dagli studi si possono ricavare. Questo approccio si affianca al canale tradizionale delle pubblicazioni, senza sostituirlo, fornendo un mezzo prezioso di strutturazione delle informazioni mediche, che possono essere diffuse anche in rete o utilizzate da organismi preposti alla sorveglianza e al controllo, a completamento delle tutele di cui si è parlato in altre parti del documento.

Generalmente le informazioni che sono presenti nei data base sono il titolo e l'acronimo dello studio, il responsabile scientifico ed eventualmente i gruppi di riferimento, il protocollo o una sua sintesi, i farmaci in studio, i trattamenti previsti, la tipologia e la fase dello studio, il promotore finanziario. Vi possono essere notizie sul coordinamento, sui criteri di arruolamento, sui risultati già ottenuti ed eventuali pubblicazioni o congressi, a volte su siti web dedicati.

Esistono numerosi canali informatici che riportano i dati dei trial clinici, i più importanti dei quali sono dedicati a studi sulle malattie cardiovascolari e sui tumori, a volte aperti al pubblico o ristretti agli specialisti e agli operatori. Vi sono siti contenenti i principali *link* come http://www.cancerguide.org/internet_trials.html su cui si trova ad esempio [cancer.gov](http://www.cancer.gov), statunitense, nella cui *homepage* si trovano altri diversi *link*, oppure la pagina del *Radiation Oncology Therapy Group* (<http://www.rtog.org/>). Anche in Europa si può utilizzare il sito <http://www.eortc.be/protoc/default.htm> per un aggiornamento su ricerche in oncologia condotte in

Europa. In molti casi l'inserimento dei dati è su base volontaria e quindi la documentazione non è esaustiva.

In Italia è presente un sistema informativo ad accesso controllato per la gestione e il controllo delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, presso l'Osservatorio sulle sperimentazioni cliniche dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) (<http://oss-sper-clin.sanita.it>) che costituisce una base di dati con un livello di informazioni molto completo, aperta agli addetti ai lavori, cioè oltre all'AIFA e al Ministero, ai CE e ai cosiddetti sponsor o promotori che devono inserire i dati di loro competenza, secondo quanto stabilito dalla normativa vigente (10). L'inserimento dei dati informatici è obbligatorio. I dati vengono trasferiti e resi disponibili anche su scala europea in base alla nuova normativa (database EUDRA).

L'Osservatorio è formato da due registri informatizzati: il Registro dei Centri privati riconosciuti idonei per la sperimentazione clinica dei medicinali e il Registro dei Comitati Etici.

Il database centralizzato ha come obiettivo primario permettere la verifica che le sperimentazioni approvate dai CE locali e autorizzate abbiano tutte le carte in regola per essere effettuate. Il database permetterà il monitoraggio delle sperimentazioni da parte degli organi preposti in quanto devono esservi inserite sia le notizie su eventi e reazioni avverse serie sia eventuali variazioni di protocollo fino alla conclusione dello studio. Oltre a garantire un più facile lavoro di supervisione e controllo da parte degli esperti dell'AIFA, che ha tutta la documentazione sia in formato cartaceo sia su supporto informatico, il database consente di analizzare i dati della sperimentazione sotto diversi aspetti e fornisce la base delle relazioni annuali sulla sperimentazione clinica.

I vantaggi per gli sperimentatori e per i CE sono di poter verificare se esistano già altri studi sullo stesso tema per evitare duplicazioni oppure si può avere la possibilità di collegarsi ad altri centri in cui sono in atto sperimentazioni affini per poter scambiare notizie e ricevere suggerimenti che possano ridurre i rischi per i pazienti.

Va rilevato che una banca dati di questo tipo ha un limite in relazione allo spazio temporale: le sperimentazioni concluse non raccolgono più dati e scompaiono dal sito dell'Osservatorio non essendo più disponibili per sponsor e sperimentatori. Poiché si tende sempre di più a spingere a pubblicare tutti i risultati, sia quelli di sperimentazioni che non hanno confermato le ipotesi di partenza, sia quelle che includono farmaci che sono sottoposti a brevetto, questo problema è meno sentito. La rilevanza etica e scientifica dell'obbligo alla pubblicazione e alla divulgazione dei risultati è del resto stata sottolineata in tutte le sedi ed è discussa anche in questo documento.

Per quanto riguarda gli studi clinici relativi alla radioterapia, ad eccezione di quelli in cui vi sia sperimentazione farmacologia, non è prevista la costituzione di un Registro o di una raccolta di dati dello stesso genere, almeno con un livello così completo di informazioni. Vi sono iniziative di tipo scientifico volte a raccogliere i dati su tutti gli aspetti delle nuove procedure terapeutiche, studi che prevedono in particolare di seguire l'esito delle sperimentazioni con modalità adatte alla radioterapia, inclusi intervalli di osservazione più lunghi di quelli generalmente usati nel caso del farmaco.

La costituzione di Registri e di database aggiornati potrebbe essere di aiuto agli operatori del settore anche se al momento non è facile individuare le caratteristiche più idonee a questo tipo di iniziativa, che dovrebbe avere un carattere nazionale. Un Registro di questo tipo dovrebbe dare un accesso più aperto agli aspetti principali delle sperimentazioni, meglio con l'obbligo di registrazione da parte degli utenti, per poter raggiungere gli sperimentatori non coinvolti nelle ricerche. Questo è l'auspicio per un eventuale database italiano in modo da non duplicare sperimentazioni e migliorare lo scambio di informazioni.

5. ASPETTI PSICOLOGICI DELLA SPERIMENTAZIONE

5.1. Proposta di adesione alla sperimentazione

Nel presentare e sottolineare gli aspetti psicologici di una proposta di sperimentazione clinica in radioterapia vogliamo partire da una semplice eppure spesso dimenticata evidenza: la proposta di sperimentazione è prima di tutto un incontro tra due persone ognuna all'interno di un determinato ruolo: il *paziente* e il *medico*. Prendere in considerazione i vissuti emotivi dell'uno (il paziente), i dubbi, le perplessità, le reazioni che possono accompagnare l'inserimento in una sperimentazione, non può prescindere dal prendere in considerazione i vissuti emotivi dell'altro (il medico), il significato soggettivo che dà a ciò che sta proponendo: ciò che accade in una relazione appartiene a entrambi i suoi membri.

Ansie, preoccupazioni, difese non sono solo del paziente ma anche del medico, cercare di conoscerle e di esserne consapevoli è ciò che si richiede al medico, affinché queste non ingombrino il campo della relazione terapeutica.

Gli effetti psicologici che la proposta d'inserimento in una sperimentazione clinica può avere su un paziente sono legati al rapporto malato-malattia-medico e sono comprensibili all'interno del paradigma filosofico alla base della sperimentazione e più in generale della medicina moderna. (48).

Nel riconoscere infatti che gran parte degli sviluppi della medicina clinica sono legati alla ricerca e alla predisposizione di studi, principalmente randomizzati, si evidenzia il passaggio che è avvenuto da una medicina come “arte” basata quasi esclusivamente sull'esperienza personale del medico – costruita e perfezionata nel rapporto con il singolo paziente durante la sua stessa cura – a una medicina come “scienza” che richiede “ipotesi, riproducibilità, minimizzazione dell'inferenza del caso, analisi dei dati, prove di efficacia, ecc.” (49); da una medicina cioè come “patrimonio individuale di conoscenze ed esperienza del singolo medico”, a una “ipotesi di scienza collettiva, patrimonio condiviso di conoscenze della comunità medica” (50), che vede nella sperimentazione il suo principale motore di progresso.

In questo passaggio si è modificata molto “l'immagine” del medico e il ruolo stesso che si trova a ricoprire nel rapporto col paziente.

In particolare, si possono identificare per il medico due posizioni (Figura 1), spesso compresenti e anche di difficile gestione:

- il *guaritore* che si occupa del benessere del singolo paziente come primo beneficiario delle sue cure;
- il *ricercatore-scienziato*, che ha come obiettivo del suo intervento il progresso della medicina e il benessere della società (49).

Perché questi ruoli non divengano conflittuali e per proteggere quindi il paziente/soggetto di studio dalla possibile contrapposizione tra “bene dell'individuo” *versus* “bene della collettività” sono stati redatti i diversi Codici, a partire dal Codice di Norimberga del 1947 (1) e successivamente la Dichiarazione di Helsinki 1964 e i suoi aggiornamenti (2), che si occupano di indicare i principi etici da rispettare in una sperimentazione:

- principio di libertà del soggetto della sperimentazione (divieto di costrizione);
- principio della responsabilità dello sperimentatore (competenza scientifica e metodologica);
- principio della necessità della ricerca (obiettivo utile, anche “socialmente”);

- principio di proporzionalità dei rischi e dei benefici;
- principio di giustizia.

Dal canto suo il paziente, oggi sempre più informato e aggiornato sugli sviluppi della scienza medica, anche grazie alle possibilità fornite dall'era multimediale e in particolare da Internet, affida le sue speranze di cura a una medicina tecnologica e sofisticata sapendo che la ricerca deve essere portata avanti per mantenere il progresso di questa stessa medicina e può accettare razionalmente la necessità della sperimentazione anche sulla base di un criterio di giustizia "io usufruisco degli avanzamenti scientifici dovuti alla ricerca fatta sui miei predecessori e mi rendo disponibile per ottenere ulteriori conoscenze, che andranno a beneficio di chi mi seguirà" (51).

D'altro lato però, di fronte alla propria malattia se la prima richiesta del paziente è quella di essere curato nel miglior modo possibile, con le terapie più efficaci, con quelle terapie cioè che hanno dimostrato di avere la maggior possibilità di successo in una situazione simile alla sua, pari importanza assume la richiesta di essere "presi" in cura da un medico di fiducia, che sappia riconoscere e accogliere i propri bisogni, che sia in grado di accompagnare nella "esperienza individuale di malattia".

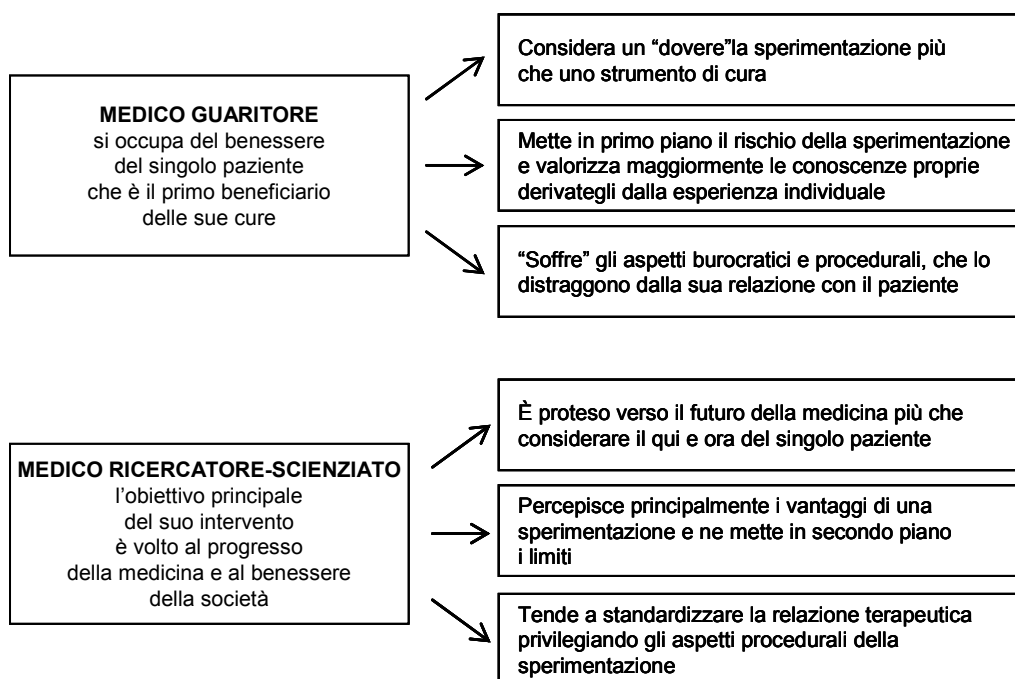


Figura 1. Ruolo del medico nella sperimentazione

In questa situazione, la proposta di partecipare a una ricerca sperimentale può essere vista sia come l'unica possibilità di accedere a un particolare trattamento (50) e di essere seguiti da uno staff molto specializzato, sia come il rischio di diventare solo parte di un "protocollo scientifico", asettico e comunque non sicuro (52). Il paziente cioè può reagire ponendosi lungo un *continuum* che va dall'identificarsi senza riserve con lo scopo "sociale" del medico ricercatore, in una sorta di esaltazione del donarsi per il bene del genere umano, all'identificarsi

nel ruolo di possibile “cavia” di un medico scienziato che non vuole occuparsi veramente di lui. (Figura 2).

La tendenza soggettiva a propendere per un polo o l'altro del *continuum* è influenzata da diversi fattori – esperienze passate, stato emotivo, speranza di cura – piuttosto che dal vissuto della sperimentazione come segnale di “morte (non c'è più nulla da fare), concetto di salute, e percezione del valore “politico” implicito in un servizio di cura (53).

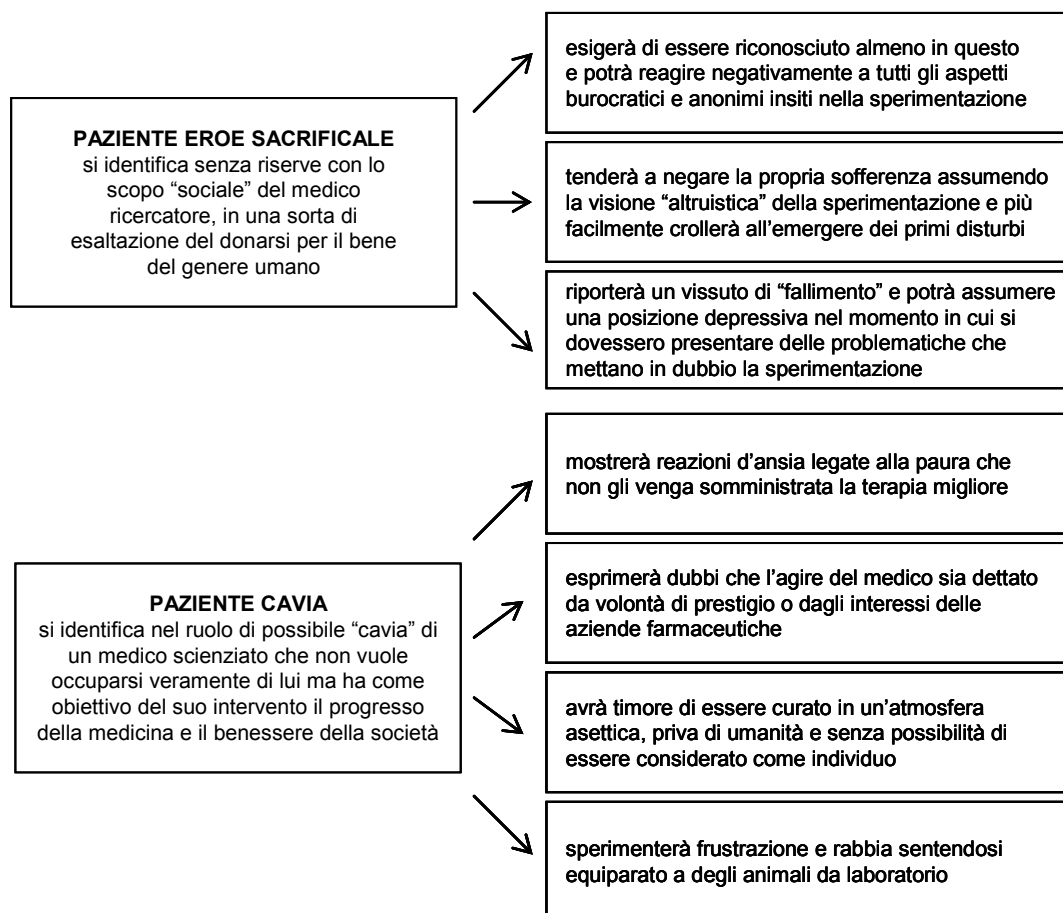


Figura 2. Ruolo del paziente nella sperimentazione

Nell'arco di una ricerca è plausibile che il singolo paziente modifichi le proprie reazioni, alternando momenti di maggiore o minor ansia soprattutto in relazione agli effetti e all'andamento della terapia, e riportando quindi esigenze diverse al medico. Alcuni studi evidenziano che se all'inizio di una sperimentazione il paziente può essere mosso ad accettare come “scelta tra la vita e la morte” (54) e dal bisogno di “provare qualunque cosa ad ogni costo” (56), man mano che la sperimentazione si avvia alla conclusione i partecipanti sentono il peso degli effetti collaterali, della fatica delle continue visite in ospedale, sperimentano paura d'abbandono e incertezza verso il futuro (54). Tutto ciò può causare nel paziente un notevole aumento di stress, provocare forme consistenti di disturbi dell'adattamento, peggiorare la sua

qualità di vita e diminuire la sua capacità di mobilitare energie per affrontare la malattia, oltre che inficiare anche la sperimentazione stessa, provocando spesso dei *drop-out*.

5.2. Dimensioni psicologiche della sperimentazione che “uniscono” medico e paziente

Oltre alle caratteristiche individuali (sia del medico sia del paziente) precedentemente considerate è possibile individuare, tra gli elementi che influenzano l'adesione e la partecipazione a una sperimentazione clinica e ne caratterizzano l'andamento, le dimensioni psicologiche dell'*incertezza* e della *speranza*. Anche queste appartengono sia al medico sia al paziente e li uniscono “come amici”, sosteneva Platone (Liside) (56), nella ricerca della salute.

5.2.1. Incertezza

L'incertezza definisce il contesto stesso della sperimentazione e implica:

- *per il medico*
 - accettazione di una medicina “non certa” (poco prevedibile)
 - capacità di affrontare i rischi
 - tolleranza del “non sapere”
- *per il paziente*
 - difficoltà progettuale sul proprio futuro
 - “presa d'atto sulla propria pelle” della non permanenza della vita stessa
 - perdita dei propri punti di riferimento

La dimensione dell'incertezza si può riconoscere a fondamento dell'intera medicina moderna, considerando la base probabilistica su cui si fondano il suo sapere e il suo agire. All'interno di una sperimentazione clinica in particolare, l'incertezza definisce il contesto stesso e sia il medico sia il paziente sono chiamati esplicitamente a confrontarsi con essa.

La modalità con la quale ogni individuo affronta e sostiene il dubbio, il non controllo, la variabilità degli eventi, l'imponderabile, deriva dal proprio mondo interno di significati e di esperienze.

Il medico sarà condizionato nella gestione dell'incertezza anche dalla propria concezione di cura, dalla propria accettazione o rifiuto di una medicina “non certa” e dalla propria capacità di affrontare i rischi e tollerare quella quota di “non sapere” connaturata alla professione medica (anche a fronte di un paziente che tende a negarla e a richiedere esattamente il contrario).

Il paziente invece, in particolare se coinvolto in una malattia oncologica, si confronterà prima di tutto con l'incertezza sul proprio futuro che deriva dal “prendere atto” su di sé della non permanenza della vita stessa, si confronterà con la sua visione filosofica della vita, e parallelamente con la sua concezione della morte, e sulla base di questo affronterà in modi differenti il possibile senso di smarrimento e di incontrollabilità della realtà, e la perdita dei propri punti di riferimento, e accetterà il rischio insito in una cura sperimentale.

5.2.2. Speranza

La speranza è implicita in ogni proposta di sperimentazione e implica la possibilità:

- *per il medico*
 - di incrementare le conoscenze della medicina e le probabilità di cura
 - di migliorare la qualità di vita dei pazienti
- *per il paziente*
 - di guarire o di vivere più a lungo
 - di diminuire la sofferenza e i disagi legati alla malattia
 - di riprendere alcune capacità e attività che la malattia ha compromesso

La speranza di incrementare le conoscenze della medicina e le possibilità di cura, la speranza di aumentare le probabilità di guarigione dei pazienti, la speranza di migliorare le loro condizioni di vita quando ormai una remissione totale della malattia non sembra possibile, la speranza generale di guarire o almeno di vivere più a lungo, la speranza di diminuire il dolore e i disagi legati alla malattia, la speranza specifica di riprendere alcune capacità e attività che la malattia ha messo in discussione...: queste sono alcune delle speranze che appartengono al medico e al paziente quando si “incontrano” nell’ambito della sperimentazione.

Per il medico la speranza si concretizza nella fiducia che ripone nella scienza che professa, mentre per il paziente la speranza è legata alla percezione delle proprie risorse interne nei termini di “potere creativo” (53).

Ma se è vero che al medico deve appartenere un certo “ottimismo di ruolo”, il paziente può modificare nel tempo l’esperienza emotiva della speranza in relazione a differenti fattori interni e esterni (personalità, relazioni e supporto sociale, ecc.) (53). Compito del medico allora sarà cercare di essere in “linea” con l’esperienza del paziente, per comprenderla ma senza colludervi, riconoscendo che il paziente, in particolare quello oncologico, possiede una propria realtà che può anche essere molto differente da quella di chi lo circonda (57).

5.3. Meccanismi di difesa

Così come una diagnosi di tumore può attivare una serie di meccanismi di difesa e di vissuti da parte del paziente anche una proposta di terapia sperimentale può attivare i medesimi meccanismi e vissuti.

- **Difese**
 - *paranoia e aggressività*
sospettosità nei confronti dei curanti: “vi servo solo come cavia”;
 - *maniacalità e sensi di onnipotenza*
“sono l’eletto e quindi guarirò”;
 - *depressione e sensi di impotenza*
“lasciatemi stare, sono stanco e non c’è più niente da fare”;
 - *regressione e dipendenza*
“decidete voi adulti detentori del sapere, io sono un bambino piccolo occupatevi di me in tutto e per tutto”; a volte questa difesa viene stimolata dagli operatori che utilizzano un rapporto medico di tipo paternalistico dove un buon paziente-bambino è colui che accetta ogni proposta senza chiedere ulteriori spiegazioni ma ponendo una fiducia incondizionata nel padre guaritore;
 - *isolamento d’affetto per non soffrire*
“tolgo le emozioni trattandomi come un caso clinico”; è il caso di quei pazienti che cercano su internet o in manuali specialistici tutte le informazioni sul protocollo sperimentale propostogli e diventano esperti clinici del proprio caso;

- *negazione*
“non sono malato quindi non ho bisogno di nessuna terapia, sia essa sperimentale o meno”.
- **Vissuti**
 - *angoscia di morte;*
 - *modificazione del sé corporeo;*
 - *perdita del controllo;*
 - *sentimenti di incertezza e insicurezza* (ambiguità della situazione sperimentale).

5.4. Comunicazione della sperimentazione

Le reazioni psicologiche ad una proposta di sperimentazione sono comunque il prodotto di una serie di variabili tra loro interdipendenti. Tali aspetti sono ampiamente trattati da Lovera in “Il malato oncologico” (58).

- caratteristiche del paziente come persona;
- caratteristiche del medico come persona;
- qualità del rapporto medico-paziente, e della comunicazione;
- qualità delle pregresse informazioni.

Tuttavia non bisogna dimenticare che riflettere sulle implicazioni emotive della sperimentazione clinica significa dare per scontato che il paziente arrivi a questo punto del suo iter portatore di conoscenze e informazioni vere e da lui sufficientemente elaborate, digerite e metabolizzate ovvero che la comunicazione che precede il momento della proposizione di un protocollo sperimentale sia stata buona, adeguata, chiara e condivisa. Il che purtroppo sempre non è!

5.4.1. Come comunicare

L'informazione è un processo in cui un messaggio passa da un emittente ad un ricevente, è unidirezionale, non necessita di nessuna implicazione emotiva né richiede la presenza di una relazione per compiersi. È evidente, quindi, che il rapporto medico-paziente non possa esaurirsi ad un semplice passaggio d'informazioni ma necessiti di arricchirsi di un più ampio scambio di comunicazione.

Nella delicata situazione in cui ci si ritrova a dover proporre al paziente una terapia sperimentale tale differenza diventa ancora più delicata. Il far firmare un consenso informato ma non comunicato, placa l'aspetto legale ma inficia quello psicologico, annullando il potere della relazione.

Per comunicare è necessario che il soggetto si senta parte attiva nella comunicazione. Questo vuol dire che deve sentire di poter decidere in modo autonomo.

Una delle difese dei pazienti oncologici è infatti la *regressione* (ritorno a modalità infantili: “sono un bimbo piccolo, prendetevi cura di me”). Non bisogna colludere con tale difesa ma stimolare sempre la parte adulta del paziente al fine di non fargli perdere la sua autonomia decisionale e quindi la sua identità di persona adulta. Rispettare l'autonomia del paziente non significa tuttavia far scegliere solo al paziente astenendosi in modo neutrale, ma scegliere con il paziente (non per il paziente). Entrambi, medico e paziente, si muovono in un “ambito di libertà e responsabilità e conseguentemente di discrezionalità personali [...]”; responsabilità, per i pazienti, di riconoscersi tali, di esprimere una domanda di aiuto, della libertà di rifiutare, del

diritto di vedersi riconosciuta questa libertà; responsabilità, per i curanti, di scegliere, di decidere, di valutare in scienza e coscienza” (59).

In tal senso la decisione a partecipare ad una sperimentazione clinica non potrà che configurarsi come una “decisione condivisa” (60) tra paziente e medico e non solo una decisione del paziente su proposta del medico che “dovrà però cercare quanto più possibile di fare la volontà del paziente di farla emergere nel modo più autentico possibile ... ciò non può prescindere da un grado notevole di informazione del paziente” (60).

La proposta di un protocollo sperimentale, quindi, deve essere inserita all’interno di un più ampio processo di comunicazione, che non si può esaurire nell’atto legale della firma sul consenso informato.

Lo strumento elettivo per questo obbiettivo è il colloquio, di cui peraltro non possono essere indicate delle tecniche stereotipate (troppe sono le variabili in gioco), ma solo dei criteri metodologici per l’orientamento pratico.

La comunicazione medica ha bisogno di attivare l’ascolto su due versanti paralleli:

– *ascolto del paziente*

poiché non esiste una proposta scientifica da comunicare rigidamente ma una proposta clinico-medica da valutare e che è in funzione anche di quanto egli chiede. “Si tratta dunque di sostare dall’agire e rendersi attivi ad una comprensione empatica delle ansie, dei timori, delle paure e delle aspettative che il paziente manifesta rispetto alla proposta della sperimentazione” (58). Solo così è possibile accogliere il suo bisogno di speranza e fornire rassicurazioni senza alimentare false aspettative, siano esse positive (“sono l’eletto per una terapia miracolosa, solo noi del protocollo guariremo, non a tutti è concessa questa possibilità”) che negative (“vogliono usarci come cavia per i loro esperimenti, non rispettano la dignità umana della mia persona ma mi trattano come un animale da laboratorio”).

– *ascolto del medico*

di se stesso perché il comunicare non si esaurisca nel “cosa dire” ma preveda anche il “come dire”. Le modalità di comunicazione dipendono dalla disposizione emotiva del medico e dai suoi vissuti rispetto al paziente e alla terapia proposta. È sempre bene chiedersi “cosa sto provando in questa situazione con questo paziente? Che significato, valore e che aspettative ripongo io come professionista e come uomo in questa terapia sperimentale?” (58).

In accordo con Bukman e Baile (61), in un colloquio finalizzato a una proposta di sperimentazione, il medico dovrebbe porre attenzione a:

- comprendere la personalità del paziente, la sua intelligenza, la sua cultura, la sua emotività e grosso modo la sua psicologia (cercare ad esempio di capire se, come e da cosa si sta difendendo);
- verificare il grado di informazione già in possesso del paziente (paradossalmente, come posso proporre un protocollo sperimentale per la cura del tumore alla mammella se la paziente non è a conoscenza della diagnosi ma pensa ad esempio di essere stata operata per una cisti mammaria?), e valutare la volontà del paziente di “sapere”;
- rispettare i tempi del paziente e la delicatezza degli argomenti trattati. In tal senso può essere opportuno proporre al paziente un ulteriore colloquio di verifica e rivalutazione di quanto proposto;
- fornire al paziente le informazioni che egli desidera usando un linguaggio simile al suo, utilizzando frasi brevi;
- verificare con regolarità se il paziente ha capito;

- rispondere alle reazioni e ai sentimenti del paziente utilizzando una comprensione empatica. L'utilizzo dell'empatia rispetto ai sentimenti di paura, depressione, angoscia, disorientamento, ecc. del paziente è utile sia a fargli percepire che abbiamo capito cosa sta provando sia a tranquillizzarlo sulla legittimità e congruità del suo stato emotivo;
- chiudere il colloquio offrendo al paziente un prossimo incontro, chiarendo le modalità e i momenti in cui usufruirne. Ad esempio: mi telefoni domani pomeriggio alle 16 per dirmi se ha piacere di fissare un ulteriore appuntamento per chiarire alcuni aspetti che possono non esserle ancora chiari.

Perché questo avvenga è evidente che va predisposto un adeguato *setting* comunicazionale: evitare di parlare in piedi, lungo un corridoio, ma rimanere entrambi seduti, utilizzare una stanza che permetta di garantire la privacy, comunicare calma e attenzione adottando una postura “neutrale” (schiena appoggiata allo schienale, pianta dei piedi che tocca per terra, mani sulle gambe, guardare il paziente, rimandare messaggi di riformulazione e di chiarificazione per far capire al paziente che lo si sta ascoltando e lo si sta capendo).

Gli stress psicologici del paziente quindi (le sue ansie, le sue paure, i suoi momenti di depressione, ecc.) devono trovare nel rapporto di fiducia col medico (e con tutta l'èquipe che si occuperà di lui durante la sperimentazione), la possibilità di essere esplicitati, accolti e contenuti.

È importante quindi cercare di creare fin dall'inizio un clima e una situazione chiara, ove il medico prima di tutto non si lasci sedurre da un entusiasmo iniziale, destinato facilmente a cadere, né si lasci fuorviare o irritare da una iniziale perplessità, ma accolga e chiarisca ogni dubbio al paziente, cerchi di comprendere i suoi valori e le sue priorità, e lo accompagni durante tutto l'arco della sperimentazione, rimanendo anche successivamente un riferimento presente.

È importante cioè che al “tempo chiuso dell'assoluto tecnologico possa subentrare il tempo aperto della relazione terapeutica vera” (62).

5.5. Specificità della radioterapia

La cura radioterapica, essendo basata sull'uso di una tecnologia altamente sofisticata, è caratterizzata da modalità operative, strumentazioni, linguaggi, “passaggi obbligati”, spesso poco comprensibili dal paziente e potenzialmente ansiogeni. Nel contesto di una sperimentazione, che spesso implica protocolli ancora più specifici, questi possono divenire ancora più evidenti. Tenere in considerazione questi elementi da parte del medico e di conseguenza farsene carico nel momento in cui esplicita la cura al paziente, facilita la *compliance* del paziente nei confronti della cura e della sperimentazione stessa e permette l'instaurarsi di una relazione terapeutica più salda e funzionale (63).

– Punti di problematicità

- *fantasie e paure relative alle radiazioni*
esistono nel senso comune alcune false credenze relative alle radiazioni. (es. “l'irradiazione è dolorosa, brucia”, “la persona rimane radioattiva”, “creano danno alle persone con cui si viene a contatto”, ecc.);
- *valore simbolico della terminologia utilizzata in radioterapia*
la terminologia radioterapica può richiamare e attivare fantasie “di morte” più che “di cura” (es. “tutti i giorni andrà nel bunker”, “colpiremo il bersaglio attraversando il suo corpo”, “utilizzeremo l'arma radioterapica”, “verrà immobilizzato in un guscio di contenimento”, ecc.);
- *invisibilità della cura*

a fronte di un “raggio invisibile” che cura, il paziente vede e sente principalmente gli effetti collaterali;

- *aspetto altamente tecnologico ed “estraneo” della terapia:*
la stanza della simulazione, la stanza di terapia e l’ermeticità della porta che si chiude, l’acceleratore lineare, l’impossibilità per il paziente di capire quando l’irradiazione inizia o termina. Tutti questi sono esempi di “quotidianità” per il medico ma elementi estranei per il paziente, che possono aumentare il senso di perdita di controllo.
- **Suggerimenti operativi (64)**
 - spiegare con parole semplici come la terapia agisce e cosa potrebbe “vedere” il paziente;
 - indagare e sfatare i preconcetti che il paziente ha sulla terapia;
 - mostrare al paziente prima della terapia le stanze dove questa avverrà;
 - mantenere il contatto durante la terapia parlando attraverso l’interfono.

5.6. Importanza del consenso: teoria del controllo

Ricevere informazioni chiare e adeguate da parte del medico, oltre ad avere valore legale importante, può aiutare il paziente ad affrontare meglio lo stress psicofisico derivante dalla condizione di malato. Tale ipotesi fonda le sue radici sulla teoria del controllo (65):

Il costrutto psicologico di controllo è alquanto complesso. Ad esempio Hans Selye distingueva fra stress positivo (*eustress*) e negativo (*distress*) a seconda anche della percezione di controllabilità degli eventi da parte del soggetto. Numerose ricerche hanno confermato che la mancanza di controllo ha un impatto negativo sia sull’organizzazione psicologica sia sulla salute fisica. Studi di psico-oncologia hanno mostrato l’importanza di distinguere fra controllo sull’evento (il cancro) e controllo sulle conseguenze (qualità di vita, sintomi fisici, tensione ansiosa, ecc.). È stato dimostrato che i pazienti neoplastici hanno una migliore qualità della vita se riescono a percepire di poter controllare le conseguenze psicologiche e sintomatiche della malattia e della terapia piuttosto che la malattia in sé.

Questa ipotesi potrebbe portarci a formularne una conseguente: se il paziente sente di non poter controllare la malattia cancro, grazie alle informazioni che gli vengono date può però sentire di poter avere un minimo controllo sulla terapia (ad esempio su quelli che possono essere gli effetti collaterali della stessa).

In questa prospettiva il consenso informato, veicolato dalla comunicazione medico paziente, può diventare un utile strumento per aumentare la percezione del controllo da parte del paziente. Di contro, la mancanza di informazione e la percezione di essere in balia di terapie di cui non si conosce nulla e, nel caso di sperimentazione, alimentate dalla fantasia che neanche la medicina ufficiale non conosca nulla, può far insorgere nel paziente una completa estraneità al processo di cura con altrettanta alienità alle conseguenze della stessa.

6. NORMATIVA NAZIONALE ED EUROPEA E LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

6.1. Principali riferimenti della normativa nazionale e delle Direttive europee sulla sperimentazione clinica

Il principio che la ricerca medica e biomedica sia indispensabile per poter sviluppare nuovi strumenti per la medicina riscuote un consenso generale, a livello sia scientifico sia etico e morale in tutta la società civile e la sperimentazione clinica costituisce la parte finale di questo processo applicativo, prima che le applicazioni della ricerca vengano trasferite alla pratica clinica.

L'Italia, già nella sua Costituzione (1947), fa riferimenti espliciti sia alla tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo, sia al rispetto della persona (art. 32). È quindi naturale che, insieme al resto dell'Europa, agli Stati Uniti e al Giappone, abbia definito linee di condotta precise per la tutela dei soggetti umani che partecipano a sperimentazioni cliniche, chiamate anche studi clinici o trial clinici.

Queste linee di condotta, o BPC, costituiscono uno standard internazionale di etica e qualità scientifica in relazione alla progettazione e alla conduzione di studi clinici che coinvolgano persone. L'aderenza a questi standard ha lo scopo di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti partecipanti, conformemente ai principi della Dichiarazione di Helsinki (2). La conformità nelle modalità di stesura e valutazione delle ricerche e dei protocolli ha il vantaggio non solo di assicurare la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica, ma anche di rendere ugualmente attendibili i dati relativi a studi condotti in tempi e luoghi diversi. Ciò permette di accelerare le procedure di riconoscimento delle modalità terapeutiche nei vari Paesi e, in ultima analisi, di non duplicare gli studi. Inoltre, vi è l'esplicita intenzione che i principi si applichino anche alle sperimentazioni cliniche con le radiazioni, suscettibili di rischi per la sicurezza, la salute e il benessere dei soggetti coinvolti.

Il DM del 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida della UE di BPC per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" (7) detta le prescrizioni generali sulla sperimentazione clinica, in accordo con le linee guida dell'Unione Europea di BPC per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, adottate dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA). A questo Decreto sono seguiti altri decreti e circolari ministeriali. Tutta la documentazione al riguardo è reperibile sul CD allegato, sul sito del Ministero della Salute (www.ministerosalute.it/index.jsp) o sul sito dell'Osservatorio sulla sperimentazione clinica (oss-sper-clin.sanita.it/normativa.htm) istituito presso l'AIFA.

I punti salienti della normativa riguardano: il riconoscimento delle responsabilità di chi propone e/o conduce la ricerca, suddivise fra sponsor e sperimentatori; l'esistenza di procedure scritte, dell'assicurazione e del controllo di qualità; il mantenimento dei dati; il protocollo sperimentale scritto; il consenso informato; la valutazione da parte di un CE indipendente.

Il DM 15 luglio 1997 all'art. 4 (7) istituisce i CE e il successivo DM 18 marzo 1998 (8) enuncia delle linee guida di riferimento relative alla loro istituzione e funzionamento (vedi paragrafo 3.6. Organi di tutela: i CE).

Il CE è:

una struttura indipendente (una Commissione o un Comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sovranazionale), costituita da professionisti medici/scientifici e membri non medici/scientifici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, nonché ai metodi e al materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico". Inoltre, deve avere "un numero ragionevole di membri che globalmente possiedono le qualifiche e l'esperienza necessarie per esaminare e valutare gli aspetti scientifici, medici ed etici dello studio proposto.

Con questo Decreto i CE si sono trasformati da organi di consultazione, luogo di riflessione e dibattito etico sulla tutela dei soggetti coinvolti nella ricerca medica, ad organi di valutazione delle metodologie di sperimentazione clinica e di autorizzazione dell'esecuzione degli studi clinici. Forniscono valutazioni vincolanti nei protocolli sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali; valutazioni nelle sperimentazioni che fanno uso di dispositivi medici (66) o radiazioni ionizzanti (15). È importante sottolineare che gli aspetti formali e sostanziali dell'adesione ai principi di etica, così come la valutazione degli aspetti giuridici in relazione ai diritti sanciti per legge, dovrebbero essere sempre prioritari per ogni CE.

Il DL.vo n. 211 del 24 giugno 2003 (10), in attuazione di una Direttiva europea, mirata al raggiungimento di una rete omogenea per la sperimentazione dei medicinali nella Comunità Europea, e in vigore dal 1° gennaio 2004, definisce e puntualizza meglio, rispetto alla normativa precedente, norme e tutele, di tutti i soggetti coinvolti in una sperimentazione clinica. Con questo Decreto Legislativo lo "sponsor" della sperimentazione diventa il "promotore" e vengono individuate più puntualmente le relative responsabilità.

Vengono inoltre stabiliti in dettaglio (art. 6, comma 2) i compiti del CE, i cui componenti dovrebbero avere competenze scientifico-cliniche e giuridico-morali, e che deve valutare in relazione a:

- pertinenza e rilevanza della sperimentazione, con particolare riguardo alla solidità scientifica della proposta;
- rischi e benefici, inclusa la rilevanza per la società;
- protocollo;
- idoneità dello sperimentatore;
- dossier dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- adeguatezza della struttura;
- adeguatezza delle informazioni e modalità del consenso;
- risarcimento in caso di danno o decesso;
- assicurazione per responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore;
- retribuzioni, compensi dello sperimentatore ed eventuali indennità sui soggetti coinvolti;
- modalità di arruolamento.

Questo Decreto Legislativo prevede obbligatoriamente la notifica da parte dello sperimentatore al promotore degli eventi avversi non previsti dal protocollo; il promotore deve a sua volta notificare all'autorità competente (oggi l'AIFA), al Comitato/i etico/i e agli sperimentatori le reazioni avverse serie. Il promotore ha inoltre l'obbligo di trasmettere tempestivamente le informazioni riguardanti la sperimentazione clinica richieste dalle Autorità competenti (direttore generale delle strutture sanitarie pubbliche dove si svolge la sperimentazione, AIFA, ISS) o dai CE.

Va inoltre messo in evidenza che è stato disposto un apparato sanzionatorio pecuniario dettagliato.

Infine, va tenuto presente il recente Decreto, più volte citato, sulle sperimentazioni cliniche di medicinali effettuate ai fini del miglioramento della pratica clinica, che riguarda le ricerche non sostenute da case farmaceutiche o comunque non a fini commerciali (decreto *non profit*). Il Decreto stabilisce procedure semplificate e adeguate ad una sperimentazione non sponsorizzata che viene riconosciuta come parte integrante dell'assistenza. Sebbene il Decreto sia costruito soprattutto per la sperimentazione dei medicinali, identifica linee di indirizzo che i CE potranno seguire anche per altre tipologie di sperimentazione, in particolare per la ricerca medica con radiazioni e segnatamente con radioterapia, generalmente condotta senza sostegno commerciale. In tale quadro sarebbe opportuno che le autorità competenti garantissero con una normativa adeguata anche questo settore della sperimentazione per assicurare benefici e tutele analoghe a quelli previsti per i medicinali.

Al momento in cui si scrive è stata pubblicata una nuova Direttiva della Commissione delle Comunità europee, la Direttiva 2005/28/CE (43), che stabilisce le nuove Linee guida per la BPC relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano. L'emanazione di nuove Direttive e Decreti è un indice di quanto sia forte l'attenzione alla sperimentazione clinica, sia a causa delle innovazioni scientifiche che per il manifestarsi di nuove richieste sanitarie.

6.2. Riferimenti della normativa nazionale e internazionale sulla radioprotezione

Tutte le attività che comportano la possibilità di esposizione alle radiazioni ionizzanti sono soggette ai principi generali della *giustificazione* e della *ottimizzazione*.

L'uso delle radiazioni ionizzanti, incluso l'uso dei radionuclidi, nella ricerca su esseri umani era già stato oggetto di raccomandazioni specifiche, in particolare da parte della *World Health Organization* (WHO) con il suo rapporto tecnico del 1977 (67).

In ambito internazionale è la ICRP che ha contribuito a diffondere con le sue pubblicazioni i concetti di giustificazione e ottimizzazione ed ha pubblicato nel 1990 le raccomandazioni sulla radioprotezione (ICRP 60) (68). L'ICRP ha posto alla base del proprio operato l'intento di prevenire gli effetti deterministici delle radiazioni, tenendo le dosi al di sotto di una certa soglia, e di assicurare che vengano prese tutte le misure ragionevoli per ridurre la probabilità di accadimento degli effetti stocastici. L'ICRP 60 richiede che, nel caso di una partecipazione a ricerche che prevedono l'esposizione a radiazioni, ciò possa avere luogo solo su base volontaria, in accordo con la dichiarazione di Helsinki (2), con un consenso libero e informato, con una corretta comprensione della natura e delle conseguenze di quanto viene proposto, consenso espresso da adulti, capaci di intendere e di volere.

Nel 1991 l'ICRP dava alle stampe la pubblicazione sulla radioprotezione nella ricerca biomedica (ICRP 62) (69). I concetti di giustificazione e di ottimizzazione di una pratica venivano ulteriormente precisati dall'ICRP 73 (70) nel 1996.

I *Basic Safety Standards* (BSS) della IAEA (*International Atomic Energy Agency*) (pubblicazione 115, 1996) (71) riportano note sulla giustificazione e sulla ottimizzazione della protezione delle esposizioni mediche. Per quest'ultima elencano i requisiti generali delle apparecchiature e delle installazioni per la radioterapia e riportano alcune considerazioni operative sulle esposizioni a fini terapeutici. Nel corso del 1996 anche la pubblicazione IAEA 120 della *Safety Series* reiterò la preminenza dei principi di giustificazione e ottimizzazione, con una breve nota pertinente alla radioterapia (72).

Di grande rilievo è la pubblicazione IAEA RS-G-1.5 della *Safety Standards Series* (73) per l'ampiezza con cui tratta aspetti specifici della radioprotezione per l'esposizione medica in radioterapia. Oltre a fornire definizioni generali della giustificazione e della ottimizzazione, il testo contiene paragrafi dedicati alle apparecchiature, agli aspetti operativi, alla calibrazione delle sorgenti per radioterapia, alla dosimetria clinica e alla pianificazione del trattamento, all'assicurazione di qualità, e all'educazione.

A livello nazionale il documento di riferimento è il DL.vo 17 marzo 1995, n. 230 (21), emesso in attuazione di una serie di Direttive Euratom. Vengono ribaditi i principi di radioprotezione, in relazione a tutti i tipi di esposizione, incluse le esposizioni mediche. Le esposizioni per ricerca medica sono previste dall'art. 108. Successivamente, in seguito all'emanazione di una importante Direttiva della Commissione europea (74), tutta dedicata alla protezione in campo medico e perciò nota come MED, è stato emanato il DL.vo n. 187/2000 (15) noto come "Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche", decreto modificato dalla successiva Legge 1 marzo 2002, n. 39, art. 39 (24).

Tale Decreto costituisce la legge di riferimento per le attività di ricerca con le radiazioni che comportino esposizione di persone per ragioni mediche, qualunque esse siano. Dalla data di entrata in vigore del decreto sono stati abrogati gli articoli da 109 a 114 del precedente Decreto 17 marzo 1995, n. 230 (Sezione II, Protezione dei pazienti) (21).

Il Decreto n. 187/2000 (15) ha il suo immediato riscontro nelle linee guida della Commissione Europea *Radiation Protection 99, Guidance on medical exposure in medical and biomedical research* (versione italiana: "Protezione dalle Radiazioni 99. Linee guida per le esposizioni a scopo medico nella ricerca medica e biomedica") (26).

6.2.1. Giustificazione

Tutte le attività umane sono soggette al principio della giustificazione. Infatti, in ogni attività, le decisioni che riguardano l'adozione di una pratica e il continuare ad usarla comportano una scelta tra le varie opzioni possibili in base ad un'analisi del rapporto rischio/beneficio. La giustificazione di una pratica implica sempre che il beneficio sia maggiore del danno. Ciò è evidentemente vero anche nel caso che la pratica comporti l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Nel valutare vantaggi e svantaggi di una certa pratica, intesa nell'accezione definita dal DL.vo n. 230 (21), deve essere presa in considerazione non solo la popolazione in generale ma anche il singolo individuo; l'attenzione posta alla protezione dei singoli individui costituisce, infatti, un importante strumento di difesa contro scelte non eque che possono avere conseguenze gravi (68, 69).

Il processo decisionale può essere descritto come un processo in due fasi: nella prima vengono identificate le opzioni in cui i vantaggi prevalgono sui possibili danni; in una fase successiva viene effettuata una selezione ulteriore tra le opzioni con un rapporto rischio/beneficio di segno positivo; è in questa fase che una pratica esistente può essere sostituita con un'altra pratica che risulti più vantaggiosa.

Il processo di giustificazione non riguarda, quindi, solo nuove pratiche che vengano via via introdotte, ma anche pratiche esistenti che sono riviste alla luce di nuove informazioni circa la loro efficacia o le loro conseguenze (68, 69).

Più recentemente (70) sono stati distinti tre livelli di giustificazione di una pratica:

- *giustificazione di base:*
ad esempio l'uso delle radiazioni in medicina, oggi dato per scontato;

- *giustificazione generica:*
ad esempio l'uso di una specifica procedura con uno specifico obiettivo; questa sembra essere materia per le organizzazioni professionali e le autorità legislative;
- *giustificazione individuale*
l'uso della procedura nel singolo paziente, che ricade tra le incombenze del medico.

Premesso che non è ammessa un'esposizione non giustificata, la giustificazione di una pratica medica non è diversa da quella di pratiche di altra natura. Secondo Crouail *et al.* (75):

Il principio della giustificazione è il primo e fondamentale principio del sistema della radioprotezione raccomandato dall'ICRP. Nella Direttiva Euratom 96/29 la giustificazione non è menzionata come un principio della radioprotezione ma come un principio generale: è, in effetti, il primo principio. Esso è, inoltre, il requisito primo della radioprotezione nei *Basic Safety Standard* internazionali.

In ambito "radiologico" una pratica sarà giustificata nella misura in cui produce un beneficio all'individuo esposto e alla società sufficiente a compensare/superare il "detrimento" che può/potrebbe causare.

In particolare, le esposizioni per ragioni mediche dovrebbero essere giustificate valutando i potenziali vantaggi terapeutici complessivi da esse prodotti, inclusi i benefici diretti per la salute della persona e della collettività, rispetto al danno alla persona che l'esposizione potrebbe causare, tenendo conto dell'efficacia, dei vantaggi e dei rischi di tecniche alternative disponibili, che si propongono lo stesso obiettivo, ma che non comportano un'esposizione a radiazioni per ragioni mediche, ovvero comportano una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

La probabilità del danno e la grandezza delle esposizioni dovrà essere esplicitamente presa in considerazione nel processo di giustificazione.

Nel processo decisionale il possibile detrimento associato all'uso delle radiazioni non è, comunque, il solo elemento "in negativo" che deve essere considerato; spesso, anzi, il danno da radiazioni non è che una piccola parte del totale. Decisioni inerenti alla giustificazione possono essere grandemente influenzate da considerazioni a più largo raggio, di carattere politico, economico e sociale. La giustificazione di una pratica travalica, dunque, i meri confini della radioprotezione.

L'obiettivo della radioterapia nel trattamento delle malattie neoplastiche è quello di erogare ad un volume bersaglio selezionato di un organo o di un tessuto una dose di radiazioni, con l'intento di uccidere le cellule maligne presenti. Tale terapia comporta l'assorbimento di dosi che sono di gran lunga superiori a quelle usate negli studi diagnostici con una probabilità non trascurabile di complicazioni a carico dei tessuti normali. Poiché tali effetti saranno spesso parte non evitabile di una procedura appropriatamente giustificata, si dovrebbe, pertanto, considerare accuratamente la giustificazione di ogni (singola) procedura, che dovrebbe essere basata sui principi descritti precedentemente.

Il radioterapista dovrebbe in particolare considerare sempre l'efficacia di procedure alternative, per esempio la chirurgia e la chemioterapia, sia da sole sia in combinazione con la radioterapia. In particolare, il solo fatto che il paziente sia inviato da un collega (ad esempio un chirurgo) al radioterapista, in quanto l'atto chirurgico è stato dichiarato non fattibile, non giustifica l'automatica indicazione alla radioterapia.

Nel trattamento delle malattie non neoplastiche mediante radioterapia ci sono problemi tuttora aperti che possono essere divisi in due gruppi:

- *problemi di ordine clinico*
che riguardano l'indicazione al trattamento in funzione del bilancio rischio-beneficio e l'informazione al paziente;
- *problemi di ordine tecnico*
che riguardano tecnica del trattamento, dose e frazionamento.

Le indicazioni per questo tipo di trattamento sono piuttosto variegate: accanto ad indicazioni che ormai appartengono alla tradizione, in genere in campo ortopedico (artrosi, periartrite, epicondilita, angioma osseo), dermatologico (cheloide, verruca, *induratio penis*, morbo di Dupuytren) e oculistico (esoftalmo, pterigio), sono emerse del tutto recentemente alcune nuove indicazioni sia in campo ortopedico (prevenzione delle calcificazioni eterotopiche) sia in quello delle malattie vascolari (prevenzione della occlusione vasale postchirurgica).

Per quanto attiene all'impiego delle radioterapia nel trattamento delle malattie non neoplastiche, a causa di una maggior complessità nella definizione del principio di giustificazione, devono essere osservate maggiori precauzioni. I punti principali che debbono essere tenuti in particolare considerazione si possono così riassumere:

- criteri di indicazione estremamente rigidi per le indicazioni elettive;
- per le indicazioni tradizionali si applica il criterio della non risposta alle terapie convenzionali di prima e seconda linea; in genere la non risposta viene certificata dal collega inviante (ortopedico, dermatologo, oculista, ecc.);
- al momento dell'indicazione alla radioterapia devono essere stabilite sia la qualità della radiazione sia le dosi e il frazionamento;
- l'irradiazione diretta di aree cutanee sovrastanti organi a particolare rischio differito (occhio, tiroide, gonadi, midollo) dovrebbe essere evitata;
- un'accurata scelta tecnica delle protezioni dovrebbe essere fatta per ogni caso;
- la profondità di penetrazione della radiazione X deve essere fatta in accordo con la profondità del bersaglio;
- i bambini e i ragazzi dovrebbero essere trattati con radiazioni ionizzanti solo in casi eccezionali e dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio;
- non ultima preoccupazione del radioterapista deve essere quella di informare correttamente il paziente del tipo di terapia proposta e di ottenere il consenso, analogamente a quanto suggerito per la radioterapia oncologica; in particolare il paziente deve essere messo al corrente sulla possibile induzione nel tempo di tumori radio indotti o di leucemie.

In ogni caso, al termine del trattamento, deve essere consegnata una relazione che indichi sede e campi di trattamento, la dose erogata con specificazione del frazionamento attuato e la tolleranza al trattamento; il paziente deve essere rimandato al medico inviante e tenuto in follow-up dal radioterapista. Bisogna spiegare con chiarezza al paziente che dovrà segnalare l'avvenuta irradiazione in caso di comparsa di neoplasia maligna e particolarmente in caso che questa possa essere trattata con radioterapia.

Se un tipo di pratica che comporta un'esposizione medica non è giustificata in generale, può essere giustificata invece per il singolo individuo in circostanze da valutare caso per caso, tenendo conto degli obiettivi specifici dell'esposizione e delle caratteristiche della persona interessata. Ad esempio, se non appare giustificato in generale irradiare il nervo ottico o le gonadi, questo può essere giustificato nella singola persona per il tipo di patologia di cui è portatore/portatrice, nel tentativo di preservare il valore "vita" rispetto al valore "funzione".

Tutti i nuovi tipi di pratiche che comportano esposizioni mediche devono essere giustificate preliminarmente prima di essere generalmente adottate.

Il termine "nuova pratica" è, volutamente, molto generale e sotto di esso potrebbero ricadere tanto l'introduzione di una nuova indicazione (es. una radioterapia adiuvante in una condizione in cui prima non veniva effettuata) quanto una nuova variante tecnica (es. IMRT). Potrebbe essere interessante definire quali elementi siano necessari per, o possano, giustificare una nuova

pratica: ad esempio uno studio randomizzato di fase III, più studi di segno coerente o prevalentemente positivo di fase II? Si rimanda al riguardo al capitolo sulla medicina basata sull'evidenza, ove questo argomento è ampiamente dibattuto.

I tipi di pratiche esistenti che comportano esposizioni mediche possono essere riveduti ogni qualvolta vengano acquisite prove nuove e rilevanti circa la loro efficacia o le loro conseguenze. Viene dunque suggerita l'opportunità di rivedere i protocolli anche consolidati di fronte a nuove evidenze.

Il DL.vo n. 187 (15) prevede che il processo di giustificazione preliminare e di revisione delle pratiche debba svolgersi nell'ambito dell'attività professionale specialistica tenendo conto dei risultati della ricerca scientifica. L'art. 3 comma 2 del Decreto non specifica su chi ricada l'onere della giustificazione preliminare e della revisione delle pratiche; sembrerebbe esservi un ruolo anche per le società scientifiche. Tuttavia nella prassi quotidiana, la responsabilità della giustificazione ricade sullo specialista. Infatti, un paziente deve essere sottoposto a radioterapia solo se il trattamento è stato prescritto da un medico specialista in radioterapia e "ogni esposizione medica ... è effettuata sotto la responsabilità dello specialista" (art. 5, comma 2). Nel caso della ricerca medica e biomedica le esposizioni "sono valutate dal Comitato etico istituito ai sensi della norme vigenti" (art. 3 comma 6).

Dato il carattere di incertezza presente in non poche aree della medicina non sarebbe stato prudente regolare nei dettagli per legge questo campo. Il riferimento ai risultati della ricerca scientifica è importante, perché questo implica il peso attribuito alle evidenze della letteratura per la giustificazione di una pratica e sottintende un ruolo delle società scientifiche.

Solo il Ministero della sanità può vietare, sentito il Consiglio superiore di sanità, tipi di esposizioni mediche qualora li consideri non giustificati.

6.2.2. Ottimizzazione

Dal 1980 il principio di ottimizzazione (principio ALARA, *As Low As Reasonably Achievable*) è stato parte dei *Basic Safety Standards* (BSS) europei ed è stato introdotto progressivamente nelle legislazioni nazionali. Nella Direttiva Euratom 96/29 il principio ALARA è stato enfatizzato come la pietra angolare del sistema della radioprotezione (76).

La "filosofia" ALARA applicata ai programmi di sicurezza dalle radiazioni consiste nel mantenere a livelli minimali le esposizioni alle radiazioni sia occupazionali sia non occupazionali:

In relation to exposures from any particular source within a practice, except for medical exposures in radiodiagnosis and radiotherapy, protection and safety shall be optimized in order that

- the magnitude of individual doses,*
- the number of people exposed, and*
- the likelihood of incurring exposures*

all be kept as low as reasonably achievable, economic and social factors being taken into account, with the restriction that the doses delivered to individuals by the source be subject to dose constraints.

La necessità di considerare anche il fattore economico è presente già dalla direttiva Euratom 96/29 (*Council Directive 96/29/EURATOM, General Principles, Article 6.3*): *In the context of optimization (Member States shall ensure that) all exposures shall be kept as low as reasonably achievable, economic and social factors being taken into account.*

Nella definizione della IAEA (*Safety Series 120, 1996*) (72) il principio dell'ottimizzazione della protezione risuona in modo analogo, escludendone l'applicazione all'esposizione medica terapeutica: *For exposures from any source, except for therapeutic medical exposure, the doses,*

the number of people exposed and the likelihood of incurring exposures shall all be kept as low as reasonably achievable.

Nel 1996 la Commissione Europea ha ritenuto necessario creare lo *European ALARA Network* (EAN), per approfondire la ricerca su tematiche relative all'ottimizzazione di tutti i tipi di esposizione occupazionale e per facilitare la diffusione di buone pratiche nell'industria e nella ricerca Europee.

Il principio ALARA, è sinonimo di principio di ottimizzazione, ed è stato nuovamente enfatizzato come il nucleo del sistema della radioprotezione nella pubblicazione ICRP 60 (68) e nelle pubblicazioni IAEA 115, 120, RS G 1.5 (71-73).

Nel 1996 l'ICRP riprendeva nella pubblicazione 73 (70) i concetti di ottimizzazione e giustificazione di una pratica, reiterando i concetti già espressi nell'ICRP 60, con alcune precisazioni. Secondo l'ICRP in relazione a qualunque sorgente di radiazioni in una qualsiasi pratica si dovrebbero prendere tutte le misure ragionevoli per ottimizzare la protezione in modo tale da rendere massimo il beneficio netto, tenendo comunque in conto i fattori economici e sociali (ciò che viene definito "ottimizzazione della protezione"). Ottimizzare la protezione mira, pertanto a rendere massimo il margine del beneficio rispetto al danno e implica il soppesare l'importanza relativa delle esposizioni, l'uso delle risorse e la qualità del prodotto finale. Inoltre l'ottimizzazione della protezione si applica a 2 livelli:

1. progettazione e costruzione di apparecchiature e di installazioni;
2. procedure di lavoro (metodo di lavoro giorno per giorno).

Le esposizioni di carattere medico hanno peculiarità che richiedono una riformulazione del principio di ottimizzazione:

Since radiodiagnosis and radiotherapy necessitate medical exposure of patients, optimization objectives shall be adapted for the protection of patients. Doses shall be optimized consistent with obtaining the desired result from the examination or treatment, and the risk of errors in the delivery of such doses shall be maintained as low as reasonably achievable.

Nel caso della radioterapia è necessario un ulteriore adattamento di questo concetto, dato che lo scopo della radioterapia è somministrare dosi elevate al tumore e che pertanto effetti collaterali attorno al volume bersaglio sono in qualche misura inevitabili. In particolare l'obiettivo principe dell'ottimizzazione in radioterapia è che le dosi ai tessuti normali siano mantenute *as low as reasonably achievable* in modo coerente con il rilascio della dose richiesta al volume di trattamento pianificato (PTV) [BSS, para. II. 18(a)] (71).

Appare essenziale, in questo contesto, l'adozione di una terminologia comune e non equivoca: le definizioni dei vari volumi dovrebbero seguire le raccomandazioni dell'ICRU (es. GTV, CTV, TPV, ecc.).

Note sulla giustificazione e sulla ottimizzazione della protezione delle esposizioni mediche sono riportate nella pubblicazione 115 della serie BSS della IAEA del 1996 (71), dove per quest'ultima vengono elencati i requisiti generali delle apparecchiature e delle installazioni per la radioterapia e riportate alcune considerazioni operative sulle esposizioni a fini terapeutici con particolare attenzione alla gravidanza.

Di grande rilievo è la pubblicazione RS-G-1.5 della *Safety Standards Series* dell'IAEA (73) per l'ampiezza con cui tratta aspetti specifici della radioprotezione per l'esposizione medica in radioterapia, specificatamente con sorgenti esterne di fotoni ed elettroni e con dispositivi per brachiterapia. Oltre a fornire definizioni generali della giustificazione e della ottimizzazione, il testo espande vari paragrafi di interesse:

- requisiti delle apparecchiature per radioterapia;
- aspetti operativi generali;

- calibrazione delle sorgenti
- dosimetria clinica e pianificazione del trattamento;
- programmi di assicurazione di qualità;
- programmi di educazione e aggiornamento.

Nella normativa italiana il principio di ottimizzazione è esposto nell'art. 4 (DL.vo n. 187) che deriva direttamente dal corrispondente articolo della Direttiva 97/43 (74). L'enunciato si applica, tuttavia, nella sua prima formulazione, alle attività diagnostiche:

Tutte le dosi dovute a esposizioni mediche per scopi radiologici, ad eccezione delle procedure radioterapeutiche, devono essere mantenute al livello più basso ragionevolmente ottenibile e compatibile con il raggiungimento dell'informazione diagnostica richiesta, tenendo conto di fattori economici e sociali (comma 1).

L'eccezione fatta per le procedure radioterapeutiche appare ovvia e necessaria, dato che in questo campo si mira a erogare dosi elevate al tumore.

Tuttavia il dover mantenere le dosi al livello più basso possibile può applicarsi in radioterapia ai tessuti sani, infatti:

Per tutte le esposizioni mediche a scopo terapeutico lo specialista deve programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio tenendo conto che le dosi a volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione (comma 2).

In questo Decreto il principio di ottimizzazione riguarda:

- la scelta delle attrezzature, quale fondamentale strumento per raggiungere il fine radioterapeutico;
- la produzione adeguata del risultato terapeutico, ove “adeguata” può indicare che la dose erogata per un intento curativo deve essere coerente con la letteratura corrente e non inferiore né superiore; nel primo caso diminuirebbero, infatti, gli effetti collaterali ma verrebbe meno facilmente raggiunto l'intento perseguito, nel secondo a parità di risultato aumenterebbero gli effetti collaterali. Inoltre, ove esistano, esprime l'opportunità di adattarsi non solo nelle dosi ma anche nelle tecniche e nelle strategie a standards e/o linee guida nazionali/internazionali. Può altresì indicare, più sottilmente, l'ottenimento di risultati non nel singolo paziente ma nella popolazione dei pazienti in misura ragionevolmente armonica con gli standards correnti. Infine, la lettura potrebbe essere interpretata nel senso della necessità di somministrare una data dose seguendo criteri di ottimizzazione nel risparmio dei tessuti sani circostanti, riducendo – se possibile – gli effetti collaterali a fronte di risultati equivalenti in termini di controllo locale della malattia;
- la delega degli aspetti pratici, ai TSRM o a personale infermieristico, nell'ambito delle rispettive competenze;
- i programmi per la garanzia di qualità inclusi il controllo della qualità, l'esame e la valutazione delle dosi o delle attività somministrate al paziente.

Il principio di ottimizzazione sottende, quindi, tutti gli aspetti dell'attività del radioterapista oncologo dalla scelta delle attrezzature in avanti. Probabilmente le specifiche avrebbero potuto essere anche più numerose (es. la collaborazione con altri specialisti medici e non medici, ovvero esperti in fisica medica).

6.2.2.1. Ruolo dell'esperto in fisica medica

Nelle pratiche di ottimizzazione il radioterapista, ai sensi del comma 3. dell'art. 6 del DL.vo 187/2000 (15), si avvale della consulenza dell'esperto in fisica medica (quale definito dal comma 1.i dell'art. 2 dello stesso Decreto).

L'esercente e il responsabile dell'impianto radiologico, nell'ambito delle rispettive competenze, garantiscono che nelle procedure inerenti la radioterapia lo specialista si avvalga di un esperto in fisica medica. Nell'ambito della sperimentazione, l'esperto in fisica medica, oltre ai compiti d'istituto, svolge attività di consulenza sulla modalità di erogare la dose prescritta: in particolare circa l'energia, il rateo di dose, l'impiego di tecniche speciali in sinergia tra loro. Inoltre concorda e/o propone le eventuali simulazioni e i controlli specifici atti a documentare la sperimentazione stessa. Inoltre, se richiesto è consulente su problemi comunque connessi con la radioprotezione relativa alle esposizioni mediche.

6.2.3. Specifiche della normativa italiana

6.2.3.1. Gravidanza, allattamento, minore età

Nella legislazione particolare attenzione è dedicata alla protezione durante la gravidanza e l'allattamento:

- lo specialista considera la dose che deriverà all'utero a seguito della prestazione diagnostica o terapeutica nei casi in cui la gravidanza non possa essere esclusa;
- se la dose è superiore a 1 mSv, sulla base della valutazione dosimetrica, si pone particolare attenzione alla giustificazione, alla necessità o all'urgenza, considerando la possibilità di procrastinare l'indagine o il trattamento;
- nel caso in cui l'indagine diagnostica o la terapia non possano essere procrastinate, si informa la donna, o chi per essa, dei rischi derivanti all'eventuale nascituro;
- nel caso in cui si debba procedere comunque all'esposizione lo specialista deve porre particolare attenzione al processo di ottimizzazione riguardante sia la madre sia il nascituro.

6.2.3.2. Assistenza e conforto ai pazienti

Il principio di ottimizzazione è un principio generale che riguarda le esposizioni di qualunque persona si trovi ad essere esposta a radiazioni ionizzanti per qualsivoglia ragione, comprendendovi ovviamente il pubblico e, nel pubblico, le persone che provvedono assistenza e conforto ai pazienti, non per motivi professionali. In generale, l'esposizione di persone che assistono e confortano i pazienti, deve limitarsi a casi di stretta necessità e debbono essere scoraggiate esposizioni ripetute o abituali.

Nel caso di pazienti degenti per trattamenti di brachiterapia endocavitaria e interstiziale o di terapia radiometabolica lo specialista valuta l'opportunità di visite ai pazienti stessi. Nei trattamenti terapeutici di brachiterapia radiometabolica o di brachiterapia con impianti permanenti, lo specialista responsabile del reparto di degenza dimette il paziente previa valutazione del rispetto delle prescrizioni formulate ai fini di assicurare la sorveglianza fisica della radioprotezione dell'ambiente e della popolazione.

In tutti i casi devono essere fornite al paziente e rese note ai suoi familiari informazioni sui rischi dovuti all'esposizione a radiazioni ionizzanti, istruzioni e norme di comportamento atte ad evitare che vengano superati i vincoli di dose per le persone che assistono e confortano il paziente, nonché i limiti di dose per le persone del pubblico.

6.3. Ricerca medica in radioterapia: i principi di giustificazione e ottimizzazione

6.3.1 Giustificazione

Anche se questo paragrafo tratta espressamente della ricerca medica, si ricorda che i principi di *giustificazione* e di *ottimizzazione* sono alla base dell'intero settore della radioprotezione, incluso il campo delle applicazioni mediche standard. La normativa relativa alla protezione del paziente (15) si applica esplicitamente alle esposizioni di persone sane o pazienti nell'ambito di ricerca medica o biomedica, in campo diagnostico o terapeutico.

Secondo quanto disposto dal decreto del Ministro della sanità del 18 marzo 1998, (8) e modificato dall'art. 39 della Legge n. 39, 1 marzo 2002 (24) prima di avviare un programma di ricerca medica o biomedica deve essere acquisito il parere vincolante del CE. Il CE terrà conto, nella valutazione, dei principi della pubblicazione 62 dell'ICRP (69) nonché delle indicazioni della Commissione Europea, (*Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research*) (26).

La ricerca medica e biomedica con radiazioni ionizzanti su persone deve venire giustificata sulla base del beneficio diretto che può derivarne per le persone esposte o, allorché questo non sia ipotizzabile, sulla base dell'utilità sociale dei risultati conseguibili. La normativa considera con attenzione l'assenza di un beneficio diretto nel caso di ricerche che utilizzano volontari sani o pazienti con patologia non coerente con la sperimentazione (DL.vo n. 187, All. III): "Allorché non è ipotizzabile beneficio diretto la giustificazione deve essere particolarmente accurata e tenere conto dell'utilità sociale attesa. Oltre al rischio da radiazioni va considerato anche ogni altro rischio associato od aggiuntivo che la ricerca possa comportare". La normativa specifica che i vincoli di dose in questo caso devono riferirsi alle indicazioni contenute nel Documento della Commissione europea *Radiation protection 99 - Guidance on Medical Exposure in Medical and Biomedical Research* (26). Per una trattazione più dettagliata su questo argomento nel caso delle sperimentazioni con radioterapia, si rimanda al capitolo sulla suddivisione in fasi della sperimentazione, in particolare sulle modalità della fase I sui volontari sani (capitolo 3.3).

Nel caso della radioterapia, dove ci si attendono benefici diretti, la normativa prevede che il medico specialista programmi individualmente i vincoli di dose, sulla base della letteratura scientifica internazionale, sottoponendoli all'attenzione del CE (Punto 7 All III di) (15).

Il piano della ricerca, con allegato il parere favorevole del predetto CE, deve essere notificato al Ministero della Salute almeno trenta giorni prima dell'inizio della ricerca stessa.

L'esposizione di esseri umani per ricerca medica viene considerata giustificata quando la sperimentazione segue i principi espressi nella dichiarazione di Helsinki (2); inoltre, deve seguire le linee guida per la sua applicazione preparate dal *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) (39) e dalla *World Health Organization* (WHO) (67).

Secondo il comma 2. dell'All. III del DL.vo n. 187 (15) "la ricerca medica e biomedica con radiazioni ionizzanti deve essere eseguita nel rispetto dei principi generali espressi nelle norme vigenti in materia di ricerca biomedica; essa deve altresì essere conforme ai principi della pubblicazione 62 dell'ICRP".

Resta in ogni caso fermo quanto disposto nell'articolo 108 del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230 (21), in seguito modificato dall'art. 5, comma 6 del DL.vo n. 187: "Le esposizioni di persone a scopo di ricerca scientifica clinica possono essere effettuate soltanto con il consenso scritto delle persone medesime, previa informazione sui rischi connessi con l'esposizione alle radiazioni ionizzanti".

L'esposizione a radiazioni ionizzanti di volontari che partecipano a programmi di ricerca medica e biomedica è possibile, dunque, solo a seguito di consenso. Il consenso del paziente deve essere realmente "informato", liberamente espresso e scritto.

La normativa prevede inoltre che le pratiche sperimentali diagnostico-terapeutiche siano giustificate in base a dati, reperibili nella letteratura scientifica internazionale, che permettono di ipotizzarne l'utilità. In questi casi il medico sperimentatore può, sotto la sua diretta responsabilità impiegare procedure, apparecchiature o radiofarmaci per un'indicazione o una via di somministrazione diversa da quella autorizzata per l'immissione in commercio.

Precedentemente all'entrata in vigore della Legge n. 39 (24) una pratica sperimentale doveva essere notificata al CE che aveva la facoltà di sospenderne l'attuazione. Attualmente tale obbligo non sussiste più e la responsabilità rimane esclusivamente a carico del medico.

6.3.1.1. Termini usati, dal DL.vo n. 187, allegato III

- *Ricerca medica e biomedica con radiazioni*
Ogni indagine sistematica nel campo della salute volta a sviluppare la conoscenza e la pratica medica che comporta esposizione a radiazioni ionizzanti di volontari.
- *Beneficio diretto*
Ogni beneficio, concernente la conservazione della salute o il suo ripristino, che il volontario esposto per motivi di ricerca possa conseguire a seguito della sua partecipazione: può riguardare vari aspetti tra i quali: la prevenzione (prevenzione di reazioni avverse; individuazione di fattori di rischio, ecc.), la diagnosi, la prognosi, l'impostazione e la condotta della terapia, la palliazione della sofferenza, il miglioramento della qualità di vita, l'aumento della sopravvivenza.
- *Pratica medica sperimentale*
Ogni procedura diagnostica o terapeutica innovativa e/o sperimentale effettuata da un medico specialista sotto la sua diretta e personale responsabilità e alla quale il malato liberamente consente nell'attesa di un beneficio non altrimenti conseguibile
- *Sperimentatore*
Persona responsabile, per quel che sono le sue competenze, della conduzione della ricerca presso un centro di sperimentazione.
- *Sperimentatore coordinatore*
Medico specialista che, avendo adeguata e riconosciuta competenza nella materia trattata e nella radioprotezione delle persone esposte, assume la responsabilità della programmazione della ricerca, della sua condotta e delle sue conseguenze, del coordinamento degli sperimentatori e della divulgazione dei risultati.
Nel caso la ricerca sia condotta da una sola persona, questa assume la responsabilità dello sperimentatore coordinatore.
- *Centro di sperimentazione*
Struttura sanitaria come definita dal Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive integrazioni e modifiche presso la quale si svolge la ricerca.
Nel caso di ricerca pluricentrica, struttura nella quale opera lo sperimentatore coordinatore.
Ogni altra struttura oltre quelle citate che venga esplicitamente riconosciuta idonea dal Ministero della sanità alla sperimentazione con radiazioni ionizzanti su persone.

6.3.2. Ottimizzazione

La normativa si riferisce esplicitamente alla necessità di dichiarare le procedure per l'adesione a questo principio. La responsabilità di queste verifiche ricade sul medico in quanto "Lo sperimentatore coordinatore assume la responsabilità che le esposizioni alle radiazioni ionizzanti vengano effettuate secondo norme di buona tecnica" (All. III, punto 4) (15). La funzione di coordinatore appare ardua, per come è disegnata dal disposto della legge (art. 3 comma 5, art. 4 comma 5) (15). Se il principio è giusto, non appare facile forgiare gli strumenti per esservi coerenti.

In fase di progettazione della ricerca e di stesura del protocollo questo implica la necessità di fare riferimento a standard adeguati alle finalità della ricerca. Nel caso di studi che prevedano la sostituzione di standard correnti, la scelta non può che cadere su standard "alti". Anche i controlli di qualità intracentro e intercentro, la *peer-review*, ecc. possono essere meccanismi utili.

Tutte le procedure e le apparecchiature devono rispondere ad accurati requisiti di assicurazione di qualità (un impegno importante per il responsabile del progetto di ricerca), la cui permanenza deve essere verificata e le modalità vanno dichiarate nel programma di ricerca, ovvero nel protocollo, da parte dello sperimentatore coordinatore.

Il termine procedure può essere attribuito al complesso delle procedure inerenti al trattamento (es. pertinenti alla simulazione, alla centratura, alla pianificazione del trattamento, alle verifiche, ecc.) piuttosto che legarlo sintatticamente ad "apparecchiature".

"La permanenza dei requisiti di qualità nel corso della ricerca deve essere verificata con la periodicità dichiarata nel programma stesso".

Negli studi di radioterapia le dosi assorbite devono essere coerenti con gli scopi della procedura. Quando si tratta un tumore con intento radicale la dose deve essere sufficientemente alta da distruggerlo cioè da ridurre la probabilità di sopravvivenza delle cellule maligne al livello più basso ottenibile, evitando al contempo un danno non riparabile ai tessuti sani. L'ottimizzazione della protezione in questi studi assume, quindi, il significato di cercare di ottenere il risultato migliore in termini di controllo loco-regionale della malattia tumorale, con il minimo possibile di effetti collaterali a carico dei tessuti normali.

Le considerazioni statistiche appaiono rilevanti: il numero degli individui reclutati per lo studio dovrebbe essere il più basso possibile compatibilmente con la possibilità di ottenere una risposta non equivoca alla ipotesi testata, in modo tale da ridurre il numero degli esposti.

"La dose efficace ai volontari partecipanti deve essere contenuta nel livello minimo compatibile con l'ottenimento del fine della ricerca e deve essere dichiarata nel programma di ricerca". È obbligatorio dichiarare la dose efficace che si vuole erogare. La legge non precisa i livelli di dose analoghi ai Livelli Diagnostici di Riferimento (LDR). Tuttavia se anche consideriamo la categoria di grado più elevato (Categoria III) prevista dalla Protezione dalle Radiazioni 99, Linee guida per le esposizioni a scopo medico nella ricerca medica e biomedica, (26) che prevede dosi efficaci superiori a 10 mSv (adulti), la ricerca in questo ambito di dose sarà giustificata nel caso in cui il beneficio sia "sostanziale e di norma correlato direttamente a salvare la vita del paziente, oppure a portare sollievo ad una malattia grave". La motivazione nel contesto radioterapeutico appare evidente. I limiti di dose, altrove indicati per la popolazione, non vengono applicati al paziente per il quale la dose deve essere "bassa" per quanto compatibile con le finalità dell'atto medico. "Nel caso di pazienti che accettano volontariamente di sottoporsi a trattamento sperimentale terapeutico ... e che si aspettano di ricevere un beneficio terapeutico ... da tale trattamento, lo specialista programma su base individuale i livelli massimi delle dosi". Quando siano prospettabili benefici diretti il medico specialista responsabile delle esposizioni programma individualmente, sottoponendoli alla decisione del

CE, vincoli di dose che tengano conto di quanto riportato nella letteratura scientifica internazionale.

Nell'ambito di un progetto di ricerca clinica il termine "individualmente" è verosimilmente da intendersi come riferito alla singola situazione clinica piuttosto che al singolo paziente.

Il termine livello massimo di dose non appare felice poiché la $D_{\max}$ può ben essere superiore alla dose prescritta dall'ICRU. Tale termine sembra, pertanto, doversi piuttosto riferire alla dose prescritta di riferimento. Il concetto di livello di dose "massima" può applicarsi, per traslato, agli organi a rischio oltre che al tumore. In ogni caso nell'elaborazione di un piano di trattamento è (e deve essere) prassi corrente che il radioterapista indichi sempre il livello di dose da non superare per organi critici (es. il midollo) e l'intervallo di accettabilità delle dosi assorbite nel PTV (dosi in più e in meno rispetto alla dose prescritta).

Premessa la speciale attenzione alla protezione del prodotto del concepimento, appare comprensibile perché anche la ricerca con radiazioni ionizzanti (per scopi terapeutici) sia sottoposta a divieti e limiti in caso di gravidanza, allattamento e età minore.

- le donne con gravidanza accertata o sospetta sono escluse dalla partecipazione a ricerche con radiazioni ionizzanti;
- la diretta conseguenza di questo è che una paziente candidata ad un protocollo di ricerca con radiazioni deve effettuare un test di gravidanza, se in età fertile;
- le donne che allattano al seno sono escluse da ricerche che comportino somministrazione di radionuclidi o radiofarmaci;
- soggetti in età infantile possono venire arruolati solo per ricerche su patologia propria dell'età infantile di cui siano affetti e nell'ipotesi di un beneficio diretto. È d'obbligo il consenso scritto del responsabile legale del minore.

Non sono, invece, sottoposti alla disciplina del Decreto del Ministro della sanità 28 luglio 1977 (77), i radiofarmaci utilizzati per ricerca e per i quali siano disponibili sufficienti dati sulla qualità e sulla sicurezza di impiego nell'uomo in rapporto all'indicazione proposta per la ricerca. "In tal caso lo sperimentatore coordinatore dichiara, e il CE accerta, che siano rispettate le condizioni di affidabilità con le inerenti specifiche", di cui all'Allegato I del Decreto citato.

BIBLIOGRAFIA

1. The Nuremberg Code. Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law n. 10. Nuremberg, October 1946-April 1949. Vol. 2. Washington, DC: Government Printing Office; 1949. p. 181-2.
2. World Medical Association (WMA). *Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* 1964, 2002. Disponibile all'indirizzo: www.wma.net/e/policy/b3.htm; ultima consultazione 1/9/2005.
3. Federazione nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri: *Codice di deontologia medica*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fnomceo.it>; ultima consultazione 4/8/2005.
4. New York Times. *Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male*. 12 luglio 1972.
5. Department of Health, Education, and Welfare. Belmont Report. *Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979.
6. Italia. Decreto Ministeriale 27 aprile 1992. Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 139, 15 giugno 1992.
7. Italia. Decreto Ministeriale 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'UE di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 191, 18 agosto 1997.
8. Italia. Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 122, 28 maggio 1998.
9. Comitato Nazionale di Bioetica. *Orientamento per i CE in Italia*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri; 1990. Disponibile all'indirizzo: <http://www.palazzochigi.it/bioetica/compiti.html>; ultima consultazione 4/8/2005.
10. Italia. Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 184, 9 agosto 2003.
11. Italia. Legge 28 marzo 2001, n. 145. Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani. *Gazzetta Ufficiale* n. 95, 24 aprile 2001.
12. Comitato Nazionale di Bioetica. *Informazione e consenso all'atto medico*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'informazione e l'editoria; 1992. Disponibile all'indirizzo: <http://www.governo.it/bioetica/testi/200692.html>; ultima consultazione 1/9/2005.
13. Ministero della Salute, Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza. *Bollettino Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia*. n. 3. Roma: Ministero della Salute; dicembre 2003.
14. Serber W, Amendola BE. Radiation treatment of benign disease. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (Ed.). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2003.
15. Italia. 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. *Gazzetta Ufficiale* n. 157, 7 luglio 2000.

16. Hróbjartsson A, Gøtzsche CP, Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *British Medical Journal*. 1998;317:1243-5.
17. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal*. 1996;312:71-2.
18. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P, Guyat G. *Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1991.
19. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. *Levels of Evidence and Grades of Recommendation*. Disponibile all'indirizzo: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp; ultima consultazione 19/9/2005.
20. National Cancer Institute. *Levels of evidence for adult cancer treatments*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment>; ultima consultazione 8/8/2005.
21. Italia. Decreto Legislativo 17 Marzo 1995, n. 230. Attuazione delle direttive EURATOM 80/836, 84/467, 84/466, 89/618, 90/641 e 92/3 in materia di radiazioni ionizzanti. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 136, 13 giugno 1995.
22. Italia. Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n. 241. Attuazione della direttiva 96/29/Euratom in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 203, 31 agosto 2000.
23. Italia. Decreto Legislativo n. 257. Disposizioni integrative e correttive del DL.vo 26 maggio 2000, n. 241. Attuazione della direttiva 96/29/Euratom in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti. *Gazzetta Ufficiale* n. 153, 4 luglio 2001.
24. Italia. Legge 1 marzo 2002, n. 39. Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2001. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 72, 26 marzo 2002.
25. Italia. Decreto Ministero della Salute del 17 dicembre 2004. Prescrizione 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* n. 43, 22 febbraio 2005.
26. Comunità Europea. Commissione europea "Protezione dalle radiazioni 99". Linee guida per le esposizioni a scopo medico nella ricerca medica e biomedica. "*Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research*". 2000.
27. Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia". *Assicurazione di qualità in brachiterapia: proposta di linee guida in relazione agli aspetti clinici, tecnologici e fisico-dosimetrici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1999. (Rapporti ISTISAN 99/4).
28. Rosi A, Viti V (Ed.). *Selezione e definizione di indicatori di autovalutazione per radioterapia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/2).
29. Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia". *Garanzia di qualità in radioterapia. Linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/20).
30. Tabocchini MA, Viti V (Ed.). *Linee guida per la garanzia di qualità nell'irradiazione corporea totale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/39).
31. Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia", Morosini P (Ed.). *Indicazioni per l'elaborazione di un manuale di qualità per radioterapia e connesse attività di fisica sanitaria*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/40).
32. Rosi A, Viti V (Ed.). *Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia intraoperatoria*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/1).

33. Italia. Circolare Ministeriale 5 ottobre 2000, n. 15. Aggiornamento della Circolare Ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 184, 9 novembre 2000.
34. Simon R. Design and analysis of clinical trials. In: De Vita VT, Ellman S, Rosenberg SA (Ed.). *Cancer, principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2001. p. 521-38.
35. Italia DPR 21 settembre 2001, n. 439. Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali. *Gazzetta Ufficiale* n. 294, 19 dicembre 2001.
36. Italia. Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Codice in materia di protezione dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 174, 29 luglio 2003.
37. Comunità Europea. Direttiva n. 2001/20/CE. Ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e 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, 1° maggio 2001.
38. Italia. DM 20 settembre 2004, n. 245. Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326. *Gazzetta Ufficiale* n. 228, 28 settembre 2004.
39. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Ginevra: 2002. Disponibile all'indirizzo: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm; ultima consultazione 8/8/2005.
40. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). Disponibile all'indirizzo: <http://www.emea.eu.int/Inspections/GCPgeneral.html>; ultima consultazione 19/9/2005.
41. Berridge J, Coffey M, Brusadin G, Ramalho M, Sapru W, Vlaun V, Vandeveld G, Pierart M, Bernier J, Poortmans P, on behalf of the EORTC Radiotherapy Technologists Group. *Guidelines for radiotherapy technologists in the management of clinical trials involving radiotherapy*. Brussels: EORTC Radiotherapy Technologists Group Publication; December 2002.
42. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. *Etica clinica*. Edizione italiana a cura di: Antonio G. Spagnolo. Columbus: The McGraw-Hill Company; 2003.
43. Comunità Europea. Direttiva n. 2005/28/CE dell'8 aprile 2005. Principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 91/13, 9 aprile 2005.
44. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *British Medical Journal*. 1995;311:485.
45. Joffe M. Evidence of absence can be important. *British Medical Journal*. 2003;326:1267.
46. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997;336:309-15.
47. New conflict of interest policy [editorial]. *International Journal of radiation, oncology, biology, physics* 2002;52(3):587-588.
48. Galimberti U. *Psiche e Tecne*. Milano: Feltrinelli; 1999.
49. Bartoli E, Sorrentino D. La ricerca medica e la sperimentazione umana: bene comune e bene dell'individuo. *Urologia Pratica* 1998;3:113-8.
50. Bruzzi P. Il paziente e la sperimentazione clinica. In: Gala C, Rigatelli M, Bressi C (Ed.). *Manuale di Psico-Oncologia* Milano: Masson; 2002. p. 38-43.

51. Angeletti LR. *Storia della medicina e bioetica*. Milano: Etas Libri; 1992.
52. Levine RJ. Referral of patients with cancer for participation in randomized clinical trials: ethical considerations. *CA Cancer J Clin*. 1986;36(2):95-9.
53. Kelly C, Ghazi F, Caldwell K. Psychological distress of cancer and clinical trial participation: a review of the literature. *Eur J Cancer Care* 2002;11(1):6-15. Review.
54. Cox, K. Researching Research: patients' experiences of participation in phase I and II anti-cancer drug trials. *European Journal of Oncology Nursing* 1999;3(3):143-52.
55. Moore S. A need to try everything: patient participation in phase I trials. *Journal of Advanced Nursing*. 2000;33(6):738-47.
56. Trabattoni F. (a cura di). Platone "Liside" edizione critica. Milano: LED edizioni; 2003.
57. Yates P. Towards a reconceptualization of hope for patients with a diagnosis of cancer. *Journal of Advanced Nursing*. 1993;18:701-6.
58. Lovera G. *Il malato tumorale, per un'umanizzazione dell'assistenza*. Torino: C.G. Edizioni Medico Scientifiche; 1999.
59. Erba S. *Domanda e risposta. Per un'etica e una politica della psicoanalisi* Milano: Franco Angeli; 1998.
60. Casali P. L'informazione per una decisione clinica razionale. In: Santosuosso A. *Il Consenso Informato*. Milano: Raffaello Cortina Editore; 1996.
61. Buckman R, Baile W. *A practical guide to communication skills in clinical practice*. Canada: Medical Audiovisual Comm. Inc; 2000.
62. Valdagni R. Facile essere psicoanalisti a voi solo la psiche, a noi anche il corpo! *Il Ruolo Terapeutico*. 2001;8:25-34.
63. Donegani S, Facchetti S, Valdagni R. Le risorse della psicologia e il trattamento radioterapico: un'integrazione possibile. In: *L'integrazione tra cure mediche, trattamento farmacologico e intervento psicologico in oncologia. Atti del VIII Convegno Nazionale della Società Italiana di Psico-Oncologia*, Aci Reale (Catania), 7-11 ottobre 2003.
64. Facchetti S, Donegani S, Valdagni R. *Integrating the scientific nature of treatment with the care for the individual in a radiotherapy setting. Preliminary experience of a multidisciplinary approach to cancer patients*. In: 21st Annual Estro Meeting. Praga, 17-21 September 2002. Brussels: Elsevier Science; 2002. p. 223.
65. Pallant JF. Development and validation of a scale to measure perceived control of internal states. *J Pers Assess* 2000;75(2):308-37.
66. Italia. Decreto Legislativo 8 settembre 2000 n. 332. Attuazione della direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 189, 17 novembre 2000.
67. World Health Organisation. *Use of Ionizing Radiation and Radionuclides on Human Beings for Medical Research, Training and Non-medical Purposes*. Technical Report Series No. 611, Geneva: WHO Editions; 1977.
68. International Commission on Radiological Protection (ICRP). 1990 Recommendations of the ICRP. *Annals of the ICRP* 1991;21(1-3). Publication 60. Disponibile all'indirizzo: <http://www.icrp.org/prod01.asp>; ultima consultazione 19/9/2005.
69. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Radiological Protection in Biomedical Research. *Annals of the ICRP* 1993;22(3). Publication 62. Disponibile all'indirizzo: <http://www.icrp.org/prod01.asp>; ultima consultazione 19/9/2005.

70. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Radiological Protection in Biomedical Research. *Annals of the ICRP* 1996;26(2). Publication 73. Disponibile all'indirizzo: <http://www.icrp.org/prod01.asp>; ultima consultazione 19/9/2005.
71. International Atomic Energy Agency (IAEA). International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. *Safety Series No. 115*, Vienna: IAEA; 1996.
72. International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiation protection and the safety of radiation sources. *Safety Series No. 120*. Vienna: IAEA; 1996.
73. International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation. *Safety Guide. Safety Standards Series No. RS-G-1.5* Vienna: IAEA; 2002.
74. Comunità Europea. Council Directive 97/43/Euratom. *Health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing*. Brussels: Directive 84/466/Euratom. Official journal No. L 180.
75. Crouail P, Shaw P, Lefaure C. Justification, Optimisation and Dose Limits, the Recent Evolution of National Regulations in the European Countries. *European ALARA Newsletter* 2001;9:2-6. Disponibile all'indirizzo: <http://ean.cepn.asso.fr/pdf/newsletter/EAN-9.pdf>; ultima consultazione 9/8/2005.
76. Comunità Europea. Council Directive 96/29/Euratom, 13 maggio 1996. Laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionising radiations. Disponibile all'indirizzo: http://europa.eu.int/comm/energy/nuclear/radioprotection/doc/legislation/9629_en.pdf; ultima consultazione 9/8/2005.
77. Italia. Decreto Ministeriale 28 luglio 1977. Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. *Gazzetta Ufficiale* n. 216, 9 agosto 1977.

APPENDICE

Selezione della normativa

Normativa online

La ricerca della normativa sul web è sempre molto complessa. D'altro canto non ha senso fornire la normativa in copia cartacea dato che solo la copia digitale permette una agevole condivisione tra molti. Si forniscono alcune indicazioni di massima.

Siti di consultazione a pagamento/con abbonamento

<http://www.gazzettaufficiale.it>

<http://www.datalabor.info>

<http://www.lavoroambiente.it>

Siti di enti nazionali, regionali, locali

<http://www.ministerosalute.it>

<http://oss-sper-clin.sanita.it/normativa.htm>

<http://www.cesimultimedia.it/ispesl>

<http://www.usl4.toscana.it/dp/isll/lex/lex0000.htm>

<http://www.comune.jesi.an.it/gazzette.htm>

Siti di associazioni professionali/scientifiche

<http://www.anpeq.it>

<http://www.airm.it>

<http://www.aimn.it>

<http://www.raggix.it>

Siti tematici

<http://www.sicurezzaonline.it>

Comitati nazionali di Bioetica

Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) - Italia

Costituito con DPCM del 28 marzo 1990. Dispone di un sito consultabile, <http://www.governo.it/bioetica>, in cui sono riportati in sintesi i pareri espressi dal 1992. Tra i pareri anche alcuni sul consenso informato, sulla ricerca biomedica, sulla sperimentazione con farmaci e sui CE:

- 27 febbraio 1992: I Comitati Etici
- 20 giugno 1992: Informazione e consenso all'atto medico
- 17 novembre 1992: La sperimentazione dei farmaci
- 13 luglio 2001: Orientamenti per i Comitati Etici in Italia

Tabella A1. Alcuni comitati nazionali, associazioni "libere" e organismi sopranazionali

Paese	Sito web
Austria	http://www.bka.gv.at/bka/bioethik
Belgio	http://www.health.fgov.be/bioeth
Canada	http://www.ncehr-cnerh.org
Danimarca	http://www.etiskraad.dk
England	http://www.nuffieldbioethics.org/home/index.asp
	http://www.hgc.gov.uk
	http://www.hfea.gov.uk/default.htm
Europa	http://www.coe.int/T/E/Legal_affairs/Legal_co-operation/Bioethics
	http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/index_en.htm
Finlandia	http://pro.tsv.fi/tenk/index.htm
Francia	http://www.ccne-ethique.fr
Germania	http://www.ethikrat.org
	http://www.drze.de
Grecia	http://www.bioethics.gr
Norvegia	http://www.etikkom.no
Portogallo	http://www.cneqv.gov.pt
Svezia	http://www.smer.gov.se
UNESCO	http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1372&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
USA	http://www.nih.gov/sigs/bioethics/index.html
	http://www.bioethics.gov
	http://www.georgetown.edu/research/nrcbl

Consenso informato: selezione della legislazione italiana

Riferimenti utili, generalmente citati come pertinenti al consenso informato

- *Costituzione della Repubblica Italiana*
Art. 13 (capoverso) e art. 32.
- *Giuramento Professionale e Codice di Deontologia Medica*
Codice di autodisciplina approvato il 3/10/1998. Scaturito dall'art. 38 del DL.vo 233/1946 "Regolamento di esecuzione" della Legge sulla ricostituzione degli Ordini Sanitari. Legittimità confermata da Sentenza della Corte di Cassazione - Sezioni Unite 2162/1978.
- *Legge n. 833/1978 "Istituzione del servizio sanitario nazionale"*
(23 dicembre 1978): art. 1.
- *Comitato Nazionale per la bioetica (CNB)*
Parere del 20 giugno 1992: "Informazione e consenso all'atto medico".
- *DM 27 aprile 1992 (in attuazione della Direttiva della Comunità Europea n. 91/507/CEE)*
Pubblicato su supplemento ordinario 86 della GU 139 del 15/06/1992. Disponibile la linea guida sulla buona pratica clinica, ampiamente informata alla pratica del consenso informato.
- *DM 18 marzo 1998*
Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei CE (GU n. 122, 28 maggio 1998).
- *Legge 8 aprile 1998, n. 94*
Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. (GU n. 86, 14 aprile 1998).
- *Sentenze*
Varie sentenze della Corte Costituzionale, della Corte di Cassazione e di Corti di Assise che fanno riferimento a tematiche pertinenti al consenso informato:
 - Sentenza della Corte Costituzionale n. 88, 26 luglio 1979;
 - Sentenza della Corte di Cassazione Sez. Un. n. 5172, 6 ottobre 1979;
 - Sentenza n. 4394, dell'8 agosto 1985;
 - Sentenza della Corte Costituzionale n. 18, 1 luglio 1986;
 - Sentenza della Corte di Assise di primo grado di Firenze n. 13/90, 18 ottobre-8 novembre 1990, confermata in secondo grado (sentenza n. 5/91, 26 giugno-10 agosto 1991 e in Cassazione (sentenza n. 699, 21 aprile 1992);
 - Sentenza della Corte Costituzionale n. 471, 22 ottobre 1990;
 - Sentenza della Corte di Cassazione n. 6464, 8 luglio 1994;
 - Sentenza n. 10014, 25 novembre 1994;
 - Sentenza della Corte Costituzionale n. 238, 9 luglio 1996;
 - Sentenza n. 9705, 6 ottobre 1997;
 - Sentenza n. 3599, 18 aprile 1997.

Le citazioni sono tratte da Procedura operativa Aziendale "Consenso informato" dell'Azienda Ospedaliera Senese.

Radiazioni: selezione della legislazione italiana e della CE

Tabella A2. Legislazione Italiana

Data	Provvedimento
17 marzo 1995	DL.vo n. 230: Attuazione delle direttive EURATOM 80/836, 84/467, 84 466, 89/618, 90/641 e 92/3 in materia di radiazioni ionizzanti (pubblicato sulla GU n. 136 del 13 giugno 1995).
14 febbraio 1997	DM: Determinazione del tipo, modalità e periodicità del controllo di qualità da parte del fisico specialista o dell'esperto qualificato delle apparecchiature radiologiche e di medicina nucleare, ai sensi dell'art. 113, comma 2, del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230 (GU n. 58 dell'11 marzo 1997).
14 febbraio 1997	Determinazione dei criteri minimi di accettabilità delle apparecchiature radiologiche ad uso medico e odontoiatrico nonché di quelle di medicina nucleare, ai sensi dell'art. 112, comma 3, del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230 (pubblicato sulla GU n. 58 dell'11 marzo 1997).
14 febbraio 1997	DM: Determinazione delle modalità affinché i documenti radiologici e di medicina nucleare e i resoconti esistenti siano resi tempestivamente disponibili per successive esigenze mediche, ai sensi dell'art. 111, comma 10, del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230 (pubblicato sulla GU n. 58 dell'11 marzo 1997).
14 febbraio 1997	DM: Individuazione degli impianti complessi di radioterapia e di medicina nucleare, ai sensi dell'art 111, comma 11, del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230 (pubblicato sulla GU n. 58 dell'11 marzo 1997).
21 febbraio 1997	DM: Modalità per l'acquisizione di adeguate conoscenze radioprotezionistiche nell'ambito dei corsi di laurea in medicina e chirurgia e in odontoiatria e protesi dentaria nonché dei corsi di specializzazione in radiodiagnostica, radioterapia e medicina nucleare. (pubblicato sulla GU n. 74 del 29 marzo).
21 Febbraio 1997	DM: Linee-guida per l'accertamento e l'acquisizione delle conoscenze radioprotezionistiche per il personale medico che svolge attività specialistica di radiodiagnostica, di radioterapia e di medicina nucleare nonché attività radiodiagnostica complementare all'esercizio clinico ivi compresa quella in campo odontoiatrico (pubblicato sulla GU n. 74 del 29 marzo).
21 febbraio 1997	DM: Titoli di studio e qualificazioni professionali richieste per l'esercizio professionale della radiodiagnostica, della radioterapia, della medicina nucleare nonché per le attività diagnostiche complementari all'esercizio clinico e per quelle di competenza del fisico specialista.
21 novembre 1997	DM: Definizione delle procedure per l'inoltro delle richieste di approvazione di programmi di ricerca clinica comportanti l'esposizione di persone a radiazioni ionizzanti (pubblicato sulla GU n. 57 del 10 marzo 1998).
29 dicembre 1997	DM: Modificazioni al Decreto Ministeriale 14 febbraio 1997 concernente la determinazione dei criteri minimi di accettabilità delle apparecchiature radiologiche ad uso medico e odontoiatrico nonché quelle di medicina nucleare (pubblicato sulla GU n. 78 del 3 aprile 1998).
29 dicembre 1997	DM: Modificazione al Decreto Ministeriale 14 febbraio 1997 concernente la determinazione del tipo, modalità e periodicità del controllo di qualità da parte del fisico specialista o dell'esperto qualificato delle apparecchiature radiologiche e di medicina nucleare (pubblicato sulla GU n. 108 del 12 maggio 1998).
15 luglio 1998	DM: Durata, contenuti, e periodicità dei corsi di formazione e di aggiornamento in materia di radioprotezione (pubblicato sulla GU n. 176 del 30 luglio 1998).
26 maggio 2000	DL.vo 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 (pubblicato sulla GU n. 157 del 7 luglio 2000).
26 maggio 2000	DL.vo n. 241: Attuazione della direttiva 96/29/Euratom in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti (pubblicato sulla GU n. 203 del 31 agosto 2000).

segue

continua

Data	Provvedimento
26 maggio 2000	Avviso relativo al Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n. 241, recante: "Attuazione della direttiva 96/29/EURATOM in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti". (DL.vo pubblicato nel supplemento ordinario n. 140/L alla Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 203 del 31 agosto 2000).
30 agosto 2000	DM: Sospensione dell'efficacia dei decreti 14 febbraio 1997 e 29 dicembre 1997, concernenti "Determinazione del tipo, modalità e periodicità del controllo di qualità da parte del fisico specialista o dell'esperto qualificato delle apparecchiature radiologiche e di medicina nucleare", e "Determinazione dei criteri minimi di accettabilità delle apparecchiature radiologiche ad uso medico e odontoiatrico nonché di quelle di medicina nucleare, emanati in attuazione degli articoli 113, comma 2, e 112, comma 3, del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230". (pubblicato sulla GU n. 272 del 21 novembre 2000).
8 gennaio 2001	Circolare n. 5/2001; PROT. 51/RI Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale Direzione Generale Rapporti di Lavoro - Div. III - Oggetto: Decreto legislativo 26/5/2000 n. 241: attuazione della direttiva 96/29/EURATOM in materia di protezione sanitaria dei lavoratori e della popolazione contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti.
22 marzo 2001	Comunicato relativo al DL.vo 26 maggio 2000, n. 241, recante: "Attuazione della direttiva 96/29/EURATOM in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti". (Decreto pubblicato nel supplemento ordinario n. 140/L alla GU - serie generale - n. 203 del 31 agosto 2000).
22 marzo 2001	Avviso di rettifica: Avviso relativo al DL.vo 26 maggio 2000, n. 241, recante: "Attuazione della direttiva 96/29/EURATOM in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti". (DL.vo pubblicato nel supplemento ordinario n. 140/L alla GU - serie generale - n. 203 del 31 agosto 2000).
9 maggio 2001	DL.vo n. 257: Disposizioni integrative e correttive del DL.vo 26 maggio 2000, n. 241, recante: attuazione della direttiva 96/29/Euratom in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti (pubblicato sulla GU n. 153 del 4 luglio 2001).
8 giugno 2001	DM: Decreto di attuazione dell'art. 39, comma 2, del DL.vo 26 maggio 2000, n. 241, che stabilisce l'ammontare della tassa d'esame per l'iscrizione negli elenchi degli esperti qualificati e dei medici autorizzati, prevista dall'allegato V del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230, come modificato dal DL.vo 26 maggio 2000, n. 241.
11 giugno 2001	DM: Regolamento recante criteri indicativi per la valutazione dell'idoneità dei lavoratori all'esposizione alle radiazioni ionizzanti, ai sensi dell'articolo 84, comma 7, del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230.
3 ottobre 2001	DM: Decreto di attuazione dell'art. 39, comma 2, del DL.vo 26 maggio 2000, n. 241, che stabilisce l'ammontare della spesa per il rilascio dei libretti personali di radioprotezione di cui all'allegato XI del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230, come modificato dal DL.vo 26 maggio 2000, n. 241.
20 novembre 2001	DM: Rivalutazione delle rendite in favore dei medici colpiti da malattie e da lesioni causate dall'azione dei raggi X e delle sostanze radioattive, con decorrenza 1 luglio 2001. Determinazione della retribuzione convenzionale per la liquidazione delle rendite INAIL per i tecnici sanitari di radiologia medica.
1 marzo 2002	Legge 1° marzo 2002, n. 39 - Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2001. (pubblicata nel Supplemento Ordinario n. 54/L alla GU italiana GU n. 72 del 26 marzo 2002).
18 dicembre 2002	DM del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali: Rivalutazione delle prestazioni economiche erogate dall'INAIL a favore dei medici colpiti da malattie e da lesioni causate dall'azione dei raggi X e delle sostanze radioattive, con decorrenza 1 luglio 2002 (pubblicato sulla GU n. 42 del 20 febbraio 2003).
18 dicembre 2002	DM del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali: Determinazione della retribuzione convenzionale per la liquidazione delle rendite INAIL per i tecnici sanitari di radiologia medica (pubblicato sulla GU n. 42 del 20 febbraio 2003).

segue

continua

Data	Provvedimento
2002	Circolare ISPESL (Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro) Dipartimento Medicina del Lavoro Monte Porzio Catone DPGREP - Unità Funzionale V - AA. GG. - Organi collegiali e Contenzioso - Circolare, oggetto: Nuove modalità di trasmissione della Documentazione relativa ai lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti ai sensi del DL 230/1995 e successive modifiche e integrazioni (DL.vo 241/2000 e DL.vo 257/2001).

Tabella A3. Direttive Comunitarie

Data	Provvedimento
13 maggio 1996	Direttiva del Consiglio 96/29/EURATOM che stabilisce le norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti (pubblicata sulla GU n. 64 del 22 agosto 1996).
30 giugno 1997	Direttiva del Consiglio 97/43/EURATOM (riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/Euratom pubblicata sulla GU n. 78 del 9 ottobre 1997, 2ª Serie speciale).
1999	Protezioni dalle radiazioni 99 - Linee guida per le esposizioni a scopo medico nella ricerca medica e biomedica - Indicazioni della Commissione europea " <i>Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research</i> ".

Ricerca e sperimentazione: selezione della normativa e linee guida

Tabella A4. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

Data	Istituzione	Provvedimento
1993	Council for International Organizations of Medical Sciences	International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects.
2002	Council for International Organizations of Medical Sciences in collaboration with World Health Organization, Geneva	International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects .

Tabella A5. World Medical Association (WMA)

Data	Provvedimento
2002	Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Note of clarification added by WMA General assembly, Washington 2002

Tabella A6. Food and Drug Administration (FDA)

Data	Provvedimento
30 marzo 2000	Guidance for Institutional Review Boards, Clinical Investigators, and sponsors Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research.
Dicembre 2000	Guidance for industry - E11 clinical investigation guide for medicinal products in the pediatric population.

Tabella A7. Direttive Comunitarie

Data	Provvedimento
19 luglio 1991	Commission Directive 91/507/EEC
4 aprile 2001	Direttiva 2001/20/CE del Parlamento e del Consiglio Europeo del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.
8 aprile 2005	Direttiva 2005/28/CE della Commissione del 8 aprile 2005 concernente i principi e le linee guida dettagliate per la Buona Pratica Clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione ad uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali (GU CE 9/4/2005 L91/13).

Tabella A8. Legislazione Italiana

Data	Provvedimento
29 maggio 1991	DL.vo n. 178 del 29 maggio 1991 (pubblicato nella GU n. 139 – 15 maggio 1991). Oggetto: Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali.
27 aprile 1992	DM: Supplemento ordinario n. 86 alla GU n. 139 del 15 giugno 1992. Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE.
18 febbraio 1997	Testo integrato DL.vo n. 178 del 29 maggio 1991 e DL.vo n. 44 del 18 febbraio 1997: Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali.
10 luglio 1997	Circolare Ministeriale n. 8 Sperimentazione clinica dei medicinali. Modalità di presentazione delle domande e della relativa documentazione per ottenere la pronuncia del Ministero della sanità.
15 luglio 1997	DM: Recepimento delle linee guida dell'UE di Buona Pratica Clinica (<i>Good clinical practice</i> , GCP linee guida elaborate dalla <i>International Conference on Harmonisation</i> e approvate dall'EMA nel luglio 1996) per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. (pubblicato sulla GU n. 191 del 18 agosto 1997).
22 dicembre 1997	DM: Tariffe residuali di cui al Decreto Ministeriale 19 luglio 1993, concernente le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della sanità, all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e sicurezza del lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità dei soggetti interessati.
18 marzo 1998	DM: relativo alle Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei CE (pubblicato sulla GU n. 122 del 28 maggio 1998).
18 marzo 1998	DM: recante modalità per l'esenzione dagli accertamenti, di cui al Decreto del Presidente della Repubblica n. 754 del 21 settembre 1994, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche (pubblicato sulla GU n. 122 del 28 maggio 1998).
19 marzo 1998	DM concernente i criteri per il riconoscimento della idoneità dei Centri per la sperimentazione clinica dei medicinali. (pubblicato sulla GU n. 122 del 28 maggio 1998).
8 aprile 1998	Legge 8 aprile 1998, n. 94 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria". (pubblicata nella GU n. 86 del 14 aprile 1998).
15 settembre 1998	DM 15 settembre 1998 recante integrazione al Decreto 18 marzo 1998 "modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche".
7 ottobre 1998	DM: integrazioni all'allegato al Decreto 19 marzo 1998 "Riconoscimento della idoneità dei Centri per la sperimentazione clinica dei medicinali" (pubblicato sulla GU n. 274 del 23 novembre 1998).
6 novembre 1998	Decreto Ministeriale del 6 novembre 1998 relativo alla istituzione, ai compiti e alla composizione del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali (pubblicato sulla GU n. 10 del 14 gennaio 1999).
20 gennaio 1999	DM: Misure relative all'immissione in commercio e alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina.
8 aprile 1999	Circolare Ministeriale n. 6: Chiarimenti sui DD.MM. 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998. (pubblicata sulla GU n. 123 del 28 maggio 1998).
1 novembre 1999	Comunicazione di attivazione del sistema dei registri informatizzati relativi alla sperimentazione clinica dei medicinali.
12 ottobre 1999	Circolare Ministeriale n. 16: Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
13 maggio 1999	DM: Integrazioni al Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 recante: "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche" e al Decreto Ministeriale 19 marzo 1998 recante: "Riconoscimento della idoneità dei Centri per la sperimentazione clinica dei medicinali".
23 novembre 1999	DL.vo: Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, ai sensi del DL.vo n. 229 del 19 giugno 1999 (pubblicato sulla GU n. 21 del 27 gennaio 2000).

segue

continua

Data	Provvedimento
25 maggio 2000	Decreto dirigenziale: Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali.
5 ottobre 2000	Circolare Ministeriale n. 6: Aggiornamento della circolare ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali.
28 dicembre 2000	DM: Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale.
28 marzo 2001	Legge n. 145: Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani (pubblicata sulla GU n. 95 del 24 aprile 2001).
10 maggio 2001	DM: Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta (pubblicato sulla GU n. 139 del 18 giugno 2001).
30 maggio 2001	DM: Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica.
21 settembre 2001	DPR n. 439: Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.
26 aprile 2002	Decreto del presidente dell'ISS: Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto Superiore di Sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439.
2 settembre 2002	Circolare Ministeriale n. 6: Attività dei CE istituiti ai sensi del DM 18 marzo 1998.
8 maggio 2003	DM: Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
24 giugno 2003	DL.vo n. 211: Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.
17 dicembre 2004	DM: Prescrizione 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 (pubblicata sulla GU n. 43 del 22 febbraio 2005).

Tabella A9. Normativa Regionale

Data	Provvedimento
21 novembre 2001	Decreto Regione Lombardia n. 27931. Linee guida regionali applicative del DM 10 maggio 2001 in materia di sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta.
1 febbraio 2002	Decreto Regione Veneto n. 187. Linee guida regionali applicative del DM 10 maggio 2001 in materia di sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta.

Tabella A10. Documenti di altri Paesi

Data	Autore	Documento
1984	National Health and Medical Research Council - Australia	Administration of Ionizing Radiation to Human Subjects in Medical Research.
1993	NSW Hospital and University Radiation Safety Officers Group (HURSOG) - Australia	Research Protocols using Ionising Radiation in Human Volunteers.
1997	R.C. Smart, J.E. Towson, B. Walker and L. Collins. St. George Hospital, Royal Prince Alfred Hospital, Prince of Wales Hospital and Westmead Hospital, Sydney, NSW, Australia	Research Protocols using Ionising Radiation in Human Volunteers - Communicating the Risk to the Volunteers.
2000	Regulations 2000 Statutory Instrument No. 1059 - UK	The Ionising Radiation (Medical Exposure).
2000	Hong Kong Radiation Board	Basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources.
2002	South African Medical Research Council	Guidelines on ethics for medical research Book 4: use of biohazards and radiation.

Organizzazioni internazionali: documenti su ricerca e radiazioni e/o correlati**Tabella A11. European Alara Network (EAN)**

Data	Autore	Documento
2001	P. Crouail, P. Shaw, C. Lefauve European ALARA Network 9:2-6. http://ean.cepn.asso.fr/	Justification, Optimisation and Dose Limits, the Recent Evolution of National Regulations in the European Countries.

Tabella A12. International Agency for Atomic Energy (IAEA)

Data	Documento
1996	Safety Series No. 115 International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. Principal requirements (§ 2.24).
1996	Safety Series No. 120 Radiation Protection and the safety of radiation sources.
2002	Safety Standards Series No. RS-G-1.5 Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation, Safety Guide.

Tabella A13. International Commission on Radiological Protection (ICRP)

Data	Provvedimento	
1985	ICRP Publication 44, Annals of the ICRP Vol. 15/2	Protection of the Patient in Radiation Therapy.
1987	ICRP Publication 53, Annals of the ICRP	Radiation dose from radiopharmaceuticals.
1991	ICRP Publication 60, Annals of the ICRP 21(1-3)	1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
1991	ICRP Publication 62, Annals of the ICRP 22 (3)	Radiological Protection in Biomedical Research.
1996	ICRP Publication 73, Annals of the ICRP 26 (2)	Radiological Protection and Safety in Medicine.
2003	ICRP Doc 31/66/03	ICRP Committee 3 Prevention of High-Dose-Rate Brachytherapy Accidents Task Group 53.
2000	ICRP Publication 84, Annals of the ICRP 30/01	Pregnancy and medical radiation Chapter 7: Radiotherapy and pregnancy.
2001	ICRP Publication 86, Annals of the ICRP 30/03	Prevention of Accidents to Patients Undergoing Radiation Therapy.

Tabella A14. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)

Data	Provvedimento	
1993	Report 50	Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, 1993.
1997	Report 58	Dose and Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy.
1999	Report 62	Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) November 1999.

Tabella A15. World Health Organization (WHO)

Data	Provvedimento	
1977	Technical Report Series No. 611 Geneva	Use of Ionizing Radiation and Radionuclides on Human Beings for Medical Research, Training and Non-medical Purposes.

Miscellanea

- *Legge 22 maggio 1978, n. 194 (A_62)*
Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza.
- *Legge 20 febbraio 1958, n. 93*
(GU n. 57, 6 marzo 1958)
Assicurazione obbligatoria dei medici contro le malattie e le lesioni causate dall'azione dei raggi X e delle sostanze radioattive, pag. 3.
- *DPR. 4 agosto 1960, n. 1055*
(GU n. 247, 8 ottobre 1960)
Norme di attuazione della legge 20 febbraio 1958, n. 93, sull'assicurazione obbligatoria dei medici contro le malattie e le lesioni causate dall'azione dei raggi X e delle sostanze radioattive, pag. 3.
- *DPR 4 agosto 1965, n. 1103*
(GU n. 257, 13 ottobre 1965)
Estensione dei benefici della Legge 93/1958 e del DPR 1055/60 ai tecnici di radiologia, pag. 12.
- *DPR 30 giugno 1965, n. 1124*
(GU n. 257, 13 ottobre 1965)
Testo unico delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali, pag. 12.
- *DL.vo 19 aprile 2001, n. 202*
(GU n. 124, 30 maggio 2001)
Disposizioni correttive del DL.vo 23 febbraio 2000, n. 38, in materia di assicurazioni contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali, pag. 5.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, settembre 2005 (n. 3) 6° Suppl.