

ETICA CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE ȘI A EXPERIMENTULUI CLINIC CU MEDICAMENTE

- *Studiul clinic* se definește ca fiind orice investigație efectuată asupra *subiecților umani* pentru a descoperi sau a confirma *efectele clinice, farmacologice* și/sau alte efecte *farmacodinamice* ale unuia sau mai multor *produse medicamentoase investigate* și/sau pentru a identifica orice reacție adversă la unul sau mai multe produse medicamentoase de investigat și/sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și excreția unuia sau mai multor produse medicamentoase de investigat în vederea *evaluării siguranței și/sau eficacității lor*.

- *Studiul clinic multicentric* reprezintă un studiu condus cu respectarea *unui singur protocol*, dar desfășurat *în mai mult decât un centru* și deci de către mai mult decât un singur investigator, centrele pot fi localizate doar într-o țară sau în mai multe țări.
- *Subiectul* este persoana care participă voluntar într-un studiu clinic, fie că primește produsul medicamentos de investigat, fie pe cel de control.
- *Investigatorul* reprezintă *un medic responsabil* de conducerea studiului clinic într-un centru de investigație clinică. Dacă în cel din urmă studiul este realizat de o echipă, investigatorul devine conducătorul echipei și poate fi numit investigator principal.
- *Sponsor* poate fi o persoană, instituție sau organizație *responsabilă de inițierea, conducerea (managementul) și/sau finanțarea* unui studiu clinic.
- *Monitorizarea* este activitatea de *supraveghere a evoluției studiului clinic*, activitatea care asigură că acesta este dirijat, înregistrat și raportat în concordanță cu protocolul, cu Procedurile Operaționale Standardizate (POS), Regulile de Bună Practică în Studiu Clinic și reglementările legale în domeniu.

- *Produs medicamentos de investigat* – forma farmaceutică a unei *substanțe active* care este *testată* sau folosită ca *referință* într-un studiu clinic. Sunt incluse și produsele care au deja autorizație de punere pe piață, dar care *sunt utilizate* sau asociate (în compoziție sau ambalaj) într-o *formă farmaceutică diferită de cea aprobată*, sau când sunt utilizate pentru o *indicație terapeutică neautorizată*.
- *Protocol* – un document care descrie *obiectivul* (obiectivele), *proiectul* de desfășurare a unui studiu, *metodologia*, *considerațiile statistice* și modul de *organizare* ale acestuia. Termenul “protocol” se referă la procesul derulării experimentului, la versiunile succesive ale procedurii, precum și la amendamentele existente.

- *Comisia Națională a Medicamentului* – *autoritatea competentă* care are puterea de a emite reglementări și de a verifica datele clinice prezentate.
- *Comisia (Comitetul) de Bioetică* – un organism *independent* constituit din membri cu profesie în domeniul *medical-științific* și membri cu profesie în *afara acestui domeniu* (*bioeticieni, juriști, teologi, psihologi etc.*), a căror responsabilitate este să asigure *protecția drepturilor, siguranța și starea de bine* a subiecților umani antrenați în studiul clinic.

- Activitățile de cercetare pot fi categorisite fie ca cercetări clinice având drept scop probarea unui tratament pe un bolnav sau pe un grup de bolnavi, fie ca cercetări neterapeutice, ale căror obiective esențiale sunt încurajarea cunoașterii științifice pure, care eventual pot oferi o mai largă aplicație decât stricta îngrijire a bolnavului.
- *Experimentarea “terapeutică”* constituie un test al unui procedeu de tratament, de diagnostic sau de prevenire, efectuat asupra unei persoane umane, care poate influența direct sănătatea acestei persoane și în același timp permite îmbogățirea cunoștințelor (de exemplu: testul unui vaccin la o populație amenințată de o anumită maladie).
- Cercetarea clinică respectă cerințele generale menționate. Medicul poate aplica un nou tratament dacă, potrivit conștiinței și propriilor valori morale el dă speranțe de salvare a vieții, de restabilire a stării de sănătate sau de diminuare a suferinței. Tratamentul experimental se poate face doar dacă există consimțământul informat al pacientului, în condițiile în care capacitatea acestuia nu este afectată de factori interni sau externi.

- Primul test comparativ medical bazat pe o metodologie impecabilă a fost realizat în anul 1948. Este vorba de testul cu streptomicină asupra bolnavilor atinși de tuberculoza pulmonară, realizat în Anglia sub conducerea lui A. Bradford Hill.
- Aceasta a fost o încercare controlată randomizată, un dublu neavizat, fără placebo. Testul a demonstrat că streptomicina este un tratament eficient al tuberculozei.
- A fost primul dintr-o serie remarcabilă de experimentări sistematice de tratamente antituberculoase, efectuate în cadrul Consiliului pentru Cercetări Medicale, care în câțiva ani au oferit medicilor cunoștințe terapeutice prețioase, permițând controlul tuberculozei.

Fazele experimentării farmacologice

- Validitatea unui medicament poate fi confirmată doar în raport cu impactul său asupra cauzelor preexistente, simultane sau ulterioare (fiziologice, patologice, farmacologice) în organismul căruia îi este destinat
- Un medicament destinat omului nu va putea fi validat și controlat dpdv științific până nu va fi folosit și experimentat asupra omului însuși
- Fazele precedente de studiu și experimentare în laborator asupra animalelor au caracter pregătitor, necesar, dar nu definitiv
- Experimentul pe animale împarte opinia publică în două

Fazele experimentării farmacologice

- Faza I – primele studii asupra unui nou principiu activ, conduse asupra omului, adesea asupra unor voluntari sănătoși, cu scopul de a furniza o evaluare preliminară asupra siguranței și un prim profil farmacocinetic și farmacodinamic al principiului activ asupra omului.
- Faza a II-a – studiile terapeutice pilot;
 - scop: de a demonstra acțiunea unui principiu activ și de a-i evalua siguranța pe termen scurt asupra pacienților afectați de o maladie sau de o condiție clinică pentru care este propus respectivul principiu activ.
 - studiile sunt conduse pe un nr. limitat de pacienți și deseori în stadiu mai avansat, conform unei scheme comparative (controlat cu placebo).
 - poate determina un interval adecvat pentru doze și/sau scheme terapeutice și poate identifica raportul doză/răspuns

Fazele experimentării farmacologice

- Faza a III-a – studiile asupra unor grupe de pacienți mai numeroase cu scopul de a determina raportul siguranță/eficiență pe termen scurt sau lung al formulelor principiului activ, precum și de a-i evalua valoarea terapeutică absolută și relativă.
 - se investighează reacțiile adverse, interacțiuni între medicamente, factori care induc reacții diferite (vârsta)
- Faza a IV-a – studiile conduse după comercializarea produsului medical, pe baza informațiilor conținute în referatul asupra caracteristicilor produsului pentru autorizația de comercializare

Indicații etice în privința experimentării pe om

- Experimentarea clinică a produselor farmaceutice, condusă corect – este acceptată, aduce beneficii omului și are valoare științifică
- Fondurile și reglementările cercetării științifice sunt responsabilitatea statului
- Faza preclinică a experimentului trebuie condusă cu toată acuratețea, cu obținerea maximului de cunoștințe valabile și reducerea la minim a riscurilor din faza aplicativă asupra omului
- Experimentarea va trebui condusă de o persoană competentă și controlată de un specialist clinic competent și conștiincios

Indicații etice în privința experimentării pe om

- Faza clinică a experimentării, terapeutică sau nonterapeutică va trebui să prezinte un coeficient de risc proporțional cu scopul și să poată garanta integritatea subiectului asupra căruia se realizează experimentul (atenție deosebită în cazul femeilor gravide sau în timpul lactației)
- Consimțământul în cunoștință de cauză – absolut necesar
- Protejarea datelor personale – conform legii
- Atenția față de medicamentele "orfane" – substanțe farmacologice utile pentru tratamentul bolilor de minimă incidență sau pentru epidemii care lovesc populații lipsite de resurse financiare

Indicații etice în privința experimentării pe om

- Farmacovigilența – monitorizarea posibilelor reacții adverse ale medicamentelor și comunicarea acestor rezultate către autoritățile sanitare
- Întrebuințarea corectă a sistemului "placebo" – substanță inertă fără efect farmacologic, prevăzută în studii clinice controlate. Condiții:
 - să fie eliminată orice posibilă interferență în interpretarea efectelor atribuite noului medicament
 - să se evite dificultatea de alegere între tratamentul de comparat și terapia experimentală
 - să fie presupusă facilitatea majoră de a demonstra semnificația statistică a diferenței dintre administrarea unui placebo față de un tratament novator

Experimentarea prin trialuri clinice randomizate

- Obiective: măsurarea eficacității unei proceduri terapeutice și a reacțiilor adverse
- Administrarea tratamentului se face în funcție de modalitatea de înregistrare a rezultatelor
 - interpretare subiectivă (ameliorarea, păstrarea aceleiași stări sau agravarea, frecvența reacțiilor adverse) - procedura "orb"
 - ❑ simplu "orb" – pacientul nu știe dacă primește tratamentul activ sau placebo
 - ❑ dublu "orb" – când nici medicul care administrează tratamentul nu știe ce administrează, tratamentul activ sau placebo
 - efect înregistrat obiectiv (modificări ale traseului ECG, modificarea volumelor respiratorii, valorile glicemiei) – nu este necesară procedura "orb"

Experimentarea prin trialuri clinice randomizate – probleme etice

- În cazul experimentării unui nou medicament pt. o cercetare non-terapeutică asupra unor bolnavi aflați deja sub tratament – suspendarea terapiei obișnuite nu trebuie să expună riscului sănătatea sau viața pacienților. Este necesar consimțământul subiecților
- Când experimentarea are caracter terapeutic - suspendarea terapiei obișnuite nu trebuie să dăuneze pacienților și medicamentul experimentat nu are eficacitate previzibilă inferioară celei deja cunoscute

Particularitățile cercetărilor clinice cu diferite grupuri de pacienți: aspecte etice

- *Cercetarea pe subiecți inapți de a consimți.* Consimțământul subiectului este un factor esențial, însă obținerea acordului de la un subiect este deseori problematică. În cadrul unei secții de reanimare, majoritatea bolnavilor (cu respirația artificială, sub efectul preparatelor sedative, în comă) nu sunt capabili să asculte expozeul unui proiect de cercetare și să-și dea acordul explicit pentru studii care vor fi efectuate asupra persoanei lor.
- Intrebarea care apare este: acordul familiei este suficient? Pot oare părinții sau persoanele autorizate de părinți să-și dea acordul pentru o investigație experimentală asupra minorului de care sunt responsabili? Are oare dreptul tutorele unui bolnav psihic de a da acordul să fie efectuate cercetări asupra acestuia? Aceasta este problema *consimțământului substituit*.
- Majoritatea țărilor au renunțat încă din anii '70 ai secolului trecut la solicitarea minorilor în calitate de subiecți pentru cercetări biomedicale. Peste tot a fost adoptată legea conform căreia nu se admite testarea unui medicament asupra unui copil înainte să fi fost corect testat pe adulți.

Subiecții bolnavi de cancer

- Pentru ca experimentarea asupra cancerului să înregistreze progrese semnificative trebuie ca bolnavii de această maladie să accepte mai curând aderarea la protocoale de cercetări, decât să fie tratați conform unei scheme deja validate.
- A adera la un protocol de cercetări înseamnă a risca, admitând faptul că riscul poate să comporte o mai bună supraveghere din perspectiva obținerii unui tratament mai bun decât cel standard.
- Bolnavii de cancer nu trăiesc suficient de mult pentru a putea beneficia de progresele terapeutice realizate grație cercetărilor la care participă ei.

Experimentarea pe fetoși și embrioni umani

- CEDO stabilește distincția între producerea de embrioni cu unicul scop de a fi folosiți pt experimente și întrebuințarea embrionilor ”reziduali” – cu scop experimental
- Nu este interzisă cercetarea pe embrioni ”in vitro”
- este acceptată din punct de vedere etic și legal cercetarea medicală efectuată pe embrioni până în a doua săptămână de viață sau până la dezvoltarea plăcii nervoase primitive (12- 14 zile). Cercetarea pe embrioni se poate face doar dacă părinții biologici și-au dat acordul și este etică doar dacă are drept scop interesul medical.
- Numărul de embrioni păstrați nu poate fi mai mare decât cel admis de părinții biologici, în momentul în care și-au dat consimțământul.
- În cazul intervențiilor intrauterine cu caracter terapeutic: transfuzii de sânge, chirurgie fetală (malformații sau obstrucții ale căilor urinare, hidrocefalie) – trebuie îndeplinite 3 condiții esențiale:
 - să fie cerută de motive serioase și rezonabile
 - să nu existe un risc grav pentru viața și integritatea fizică a fetoșului sau a mamei
 - părinții să-și exprime consimțământul în cunoștință de cauză

Experimente asupra fetoșilor umani avortați

- în cazul fetoșilor proveniți din avort voluntar – pot fi utilizați dacă nu există nicio legătură cu acorduri stabilite anterior
- în cazul fetoșilor proveniți din avorturi spontane – va trebui să existe acordul părinților sau al mamei, va trebui exclusă orice formă de speculare sau de compensare de tip comercial, va trebui să existe un avantaj rezonabil și previzibil al acestor cercetări pe plan uman, în scopul studierii bolii

Prelevarea țesuturilor fetale cu scopul transplantării

- se poate realiza pentru: transplant de măduvă osoasă (pt. tratamentul leucemiei), de celule nervoase sau de țesuturi hepatice sau pancreatice
- nu este permisă în cazul fetoșilor vii
- în cazul fetoșilor morți (prin avort spontan sau voluntar) - țesuturile nu sunt apte pt transplant decât dacă prelevarea se produce imediat
- "trafic de fetoși umani"