Documenti del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi

Osservazioni sull'utilizzo dei placebo nella sperimentazione clinica

AUTORI

MARCO ANNONI[1]

TELMO PIEVANI[2]

CINZIA CAPORALE[3]

AFFILIAZIONE

[1] Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Tecnologie Biomediche (ITB) e Fondazione Umberto Veronesi

[2] Università degli Studi di Padova

[3] Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Tecnologie Biomediche (ITB)

INTRODUZIONE [1]

Con il termine "placebo" si definisce nel presente documento qualsiasi procedura o trattamento medico che, pur essendo considerato "inefficace" o "inattivo", viene comunque somministrato da un medico o da un ricercatore *come se* fosse una procedura o un trattamento "efficace" o "attivo".

In linea di principio, qualsiasi terapia può essere usata come un "placebo" se utilizzata per condizioni cliniche e/o secondo modalità di somministrazione per le quali è ritenuta essere inefficace (ad es. un medicinale somministrato a un dosaggio troppo basso per essere efficace). A seconda del contesto, un "placebo" può quindi essere una pillola, un'iniezione, un esame diagnostico, o anche una procedura chirurgica[2].

Nell'ambito della sperimentazione clinica i placebo sono utilizzati principalmente in alcuni tipi di studi sperimentali denominati "studi randomizzati in doppio cieco con controllo placebo" (o RCTs, dall'inglese r*andomized double-blind placebo-controlled trials*). In questi esperimenti i ricercatori determinano l'efficacia di una terapia medica comparandone gli effetti con quelli di un placebo somministrato nelle stesse condizioni sperimentali. L'uso di controlli placebo nella ricerca clinica solleva però importanti questioni bioetiche perché implica che una parte dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche riceve un placebo al posto di una terapia potenzialmente efficace in almeno una delle fasi dello studio sperimentale.

QUANDO SI È AFFERMATO L'UTILIZZO DEI PLACEBO NELLA RICERCA MEDICA

Uno dei primi esperimenti a utilizzare un controllo "placebo" fu organizzato in America nel 1799 per testare i "trattori" (*tractors*) brevettati dal medico Elisha Perkins. Secondo il suo inventore questo strumento era capace di eliminare il dolore e altri sintomi dal corpo dei pazienti grazie all'azione "traente" esercitata dalle barre di metallo di cui era composto. Per verificare questa ipotesi, il medico inglese John Haygarth costruì dei trattori identici a quelli di Perkins, sostituendo però il metallo con barre di legno di uguale peso e forma. Dato che gli effetti riportati dai pazienti sottoposti a trattamento con i due tipi di "trattori" furono identici, Haygarth concluse che la terapia di Perkins non aveva alcuna efficacia specifica e che i miglioramenti clinici osservati fossero quindi causati ad altri fattori, tra cui "l'immaginazione" di chi riceveva il trattamento.

Il fatto che anche chi riceve un trattamento "inefficace" o "inattivo" possa a volte riportare dei miglioramenti clinici spinse nel 1955 Henry Beecher a pubblicare il famoso saggio *The Powerful Placebo*. Utilizzando tecniche matematiche allora innovative, Beecher mostrò come in 15 studi clinici da lui esaminati la media dei pazienti che avevano riportato un miglioramento nel gruppo di controllo - e cioè nel gruppo che non riceve alcun trattamento "attivo" - fu del 35,2%. Secondo Beecher, questo miglioramento era attribuibile all' "effetto placebo" e cioè a quell'insieme di fattori psicologici e contestuali che possono talvolta causare dei miglioramenti clinici misurabili ma che non sono però attribuibili dall'azione specifica di alcuna terapia. Seguendo le idee già avanzate in precedenza da Harry Gold e altri, Beecher propose quindi l'adozione sistematica di "gruppi di controlli placebo" per salvaguardare l'oggettività degli studi clinici dalla possibile azione confondente del "potente effetto placebo".

Nonostante le conclusioni di Beecher fossero basate su assunzioni arbitrarie e su di una metodologia sperimentale errata, dal Secondo dopoguerra in poi l'idea che uno studio clinico privo di controllo placebo non fosse attendibile si diffuse progressivamente prima tra i ricercatori e poi tra gli enti e le agenzie governative chiamate a regolare la ricerca biomedica. Sul finire degli anni Sessanta - e in parallelo con l'adozione di nuove tecniche statistiche - lo studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo placebo divenne il "gold standard" della ricerca clinica, e cioè il metodo ritenuto migliore per valutare il rapporto tra rischi e benefici di nuove terapie. Seguendo la diffusione su larga scala dei RCTs, l'utilizzo di controlli placebo divenne uno dei capisaldi di una nuova idea di ricerca clinica per la quale le "prove di efficacia" ottenute con metodi comparativi - tra cui la "superiorità contro placebo" - avrebbero dovuto finalmente trasformare la medicina in una pratica pienamente scientifica ed empiricamente fondata.

PERCHÉ SI UTILIZZA UN GRUPPO DI CONTROLLO PLACEBO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

In uno studio clinico l'uso di un placebo ha due funzioni principali. La prima funzione è di controllare un insieme di variabili psicologiche e con-

testuali generalmente definite come "effetti placebo". Una serie di ricerche empiriche dimostra l'esistenza di diversi meccanismi neuro-cognitivi attraverso cui l'aspettativa di un beneficio, nel nostro caso clinico, può talvolta indurre dei reali effetti terapeutici[3]. Sebbene maggiori ricerche siano necessarie per comprendere a fondo i meccanismi dell'effetto placebo, diversi studi empirici suggeriscono che l'effetto placebo può essere clinicamente significativo in alcune condizioni tra cui il dolore, la sindrome del colon irritabile, la depressione, i sintomi motori della malattia di Parkinson, e le emicranie ricorrenti.

Effetti placebo significativi possono distorcere almeno parzialmente i risultati di uno studio comparativo, portando a sovrastimare o a sottostimare l'efficacia specifica di una terapia sperimentale. L'uso di un controllo placebo mira a prevenire queste eventualità. Se tutti i partecipanti a uno studio clinico hanno infatti le stesse 'informazioni', sono nelle stesse condizioni ambientali e ricevono un trattamento formalmente identico per colore, odore, sapore, forma, etc., allora i possibili miglioramenti causati dall'effetto placebo nei due gruppi tenderanno a essere uguali. Pertanto, lo scopo di un controllo placebo non è di "eliminare" eventuali effetti placebo, ma di far sì che tali effetti, qualora presenti, siano egualmente distribuiti tra i gruppi della sperimentazione.

In generale, anticipando la discussione dei paragrafi successivi, va ovviamente sottolineato che tanto meno la condizione clinica oggetto dello studio sperimentale è suscettibile all'azione confondente dell'effetto placebo e tanto meno diventa giustificabile da un punto di vista metodologico l'istituzione di un gruppo di controllo placebo.

La seconda funzione di un controllo placebo è di mantenere segreta (o "in cieco") la distribuzione dei partecipanti alla sperimentazione in due o più gruppi. Se solo una parte dei partecipanti riceve un trattamento mentre l'altra non ne riceve alcuno, allora non è difficile capire chi è stato assegnato al gruppo sperimentale - e cioè chi riceve la terapia sperimentale - e chi a quello di controllo, che non riceve nulla. Conoscere la distribuzione dei soggetti nello studio clinico, tuttavia, può portare i ricercatori a comportarsi in modo differente - per esempio dedicando maggiori attenzioni solo a chi appartiene al gruppo sperimentale - compromettendo così l'oggettività della valutazione della sperimentazione. Se invece tutti i partecipanti ricevono qualcosa di apparentemente identico (ad esempio, o il farmaco sperimentale o un placebo a esso identico anche se privo di principio attivo), allora la distribuzione dei soggetti nello studio rimarrà "in cieco" per gli sperimentatori, preservando così la validità interna dello studio.

Occorre tuttavia rilevare che vi è un'ampia discussione scientifica riguardo al fatto che uno studio clinico con un gruppo di controllo placebo sia strutturalmente più affidabile rispetto a uno studio clinico con un gruppo di controllo "attivo" (e cioè nel quale si compara la terapia sperimentale contro lo *standard* di cura riconosciuto come tale in quel momento). In questi casi, infatti, non esiste un consenso unanime tra gli esperti. Anzi, la posizione di coloro che ritengono che non vi sarebbero ragioni sufficienti per dire che, a parità di qualità, studi clinici con controlli placebo siano effettivamente *migliori*[4] da un punto di vista epistemologico rispetto a studi clinici con controlli attivi, è decisamente crescente all'interno del dibattito internazionale.

PROFILI EPISTEMOLOGICI E BIOETICI DELL'UTILIZZO DEL PLACEBO NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

L'utilizzo di controlli placebo nella sperimentazione clinica solleva importanti questioni epistemologiche, bioetiche e finanche biogiuridiche che di seguito verranno analizzate.

1) Rischi e benefici di essere assegnati a un gruppo di controllo placebo

Chi è assegnato a un gruppo di controllo placebo riceve una terapia considerata inefficace al posto di una terapia, sperimentale o meno, che è invece potenzialmente efficace. Al variare della condizione clinica per cui si applica la terapia sperimentale, del tipo di partecipanti allo studio clinico, dell'esistenza o meno di altre terapie efficaci per tale condizione, e del tipo di placebo usato si delineano differenti scenari i quali sollevano diverse considerazioni morali.

- *(A) Istituire un controllo placebo quando esiste uno standard di cura o altre terapie ritenute efficaci.*

  In primo luogo, occorre considerare quei casi in cui il trattamento sperimentale può essere comparato con un'altra terapia ritenuta efficace per la stessa condizione

clinica. In questi casi, istituire un gruppo di controllo placebo è moralmente della massima criticità perché significa privare alcuni partecipanti di una terapia efficace per la loro condizione clinica. In questi casi si dovrebbe scegliere un gruppo di controllo "attivo" - e cioè nel quale si somministra l'attuale standard di cura o un'altra terapia efficace - al posto di un gruppo di controllo placebo. In questo modo, tutti i partecipanti allo studio ricevono o una terapia efficace già normalmente utilizzata oppure una terapia che, stando alle ipotesi di ricerca e alle prove finora raccolte, è legittimo ritenere che sia almeno altrettanto efficace, se non di più.

- *(B) Istituire un controllo placebo quando non esiste uno standard di cura o altre terapie efficaci.*

Talora, non esiste una terapia efficace già in uso normalmente e l'unica possibilità terapeutica è il trattamento sperimentale. In questi casi, l'uso di un gruppo di controllo placebo appare giustificabile da un punto di vista strettamente metodologico. Tuttavia, oltre alle giuste considerazioni di metodologia sperimentale, occorre qui tenere presenti almeno altri due aspetti eticamente rilevanti.

Il primo aspetto riguarda la condizione dei partecipanti alla sperimentazione clinica. Chiaramente, istituire un gruppo di controllo placebo solleva questioni morali significativamente differenti a seconda che riguardi ad esempio una sperimentazione per farmaci antitumorali con pazienti oncologici terminali o una sperimentazione per valutare un nuovo integratore alimentare con volontari sostanzialmente sani.

Nel caso dello studio clinico sugli effetti di un nuovo integratore alimentare, chi è assegnato al gruppo placebo non incorre in maggiori rischi per la propria salute per il fatto che non riceve il trattamento sperimentale ma soprattutto non perde alcun beneficio significativo. Infatti, anche nel caso in cui l'integratore si dimostrasse efficace, non averlo preso non è poi così importante per la salute di una persona sostanzialmente sana, anche se ciò non giustifica eticamente il ricorso automatico al disegno sperimentale con placebo per le ragioni generali esposte in questa sezione.

Nel caso dello studio clinico sugli effetti del farmaco antitumorale, invece, essere assegnati a un gruppo di controllo placebo può comportare problemi addizionali anche gravi per la salute e la qualità di vita per il fatto che questi pazienti in realtà non possono usufruire della sola possibilità terapeutica a disposizione. Questo rimane vero anche se ogni terapia sperimentale presenta per definizione benefici ancora incerti e possibili rischi non ancora conosciuti.

In generale, tanto più è severa la condizione clinica oggetto dello studio e vulnerabile la popolazione dei partecipanti, e tanto meno appare essere moralmente giustificabile il ricorso a un disegno sperimentale che preveda un gruppo di controllo placebo.

- *(C) Effetti collaterali involontari e volontari derivanti dall'assunzione di un placebo.*

Vi sono dei casi in cui è possibile misurare degli effetti collaterali del placebo. Spesso si tende a concepire un placebo come qualcosa di "inerte". Tuttavia ciò è fuorviante, perché ogni placebo ha delle proprietà biochimiche che in determinate circostanze possono indurre effetti clinici misurabili[5]. Pertanto è sempre possibile che l'assunzione di un placebo creduto "inerte" induca poi degli effetti collaterali e dei rischi involontari per chi è assegnato al gruppo che lo assume. In altri casi, addirittura, un placebo può essere creato per indurre volontariamente degli effetti collaterali.

Ricordiamoci che, per essere utile, un controllo placebo deve essere indistinguibile dalla terapia sperimentale tranne che per il principio attivo[6]. Tuttavia, se un placebo non induce anche gli effetti collaterali del trattamento sperimentale, allora diventa possibile per il medico sperimentatore e per lo stesso paziente comprendere a quale gruppo di pazienti si è stati assegnati, se a quello che assume il trattamento sperimentale o a quello placebo: lo studio non sarà più "in cieco". Per ovviare a questo problema, alcuni studi ricorrono a dei "placebo attivi" capaci di imitare alcuni degli effetti collaterali (ad es. nausea, secchezza della bocca, etc.) dei trattamenti sperimentali somministrati. Prevedere l'uso di placebo attivi in uno studio clinico solleva interrogativi bioetici maggiori che riguardano sia la natura dei rischi addizionali cui è

moralmente accettabile esporre i partecipanti a uno studio clinico che riceveranno un placebo, sia le modalità attraverso cui tali partecipanti devono essere informati circa questa eventualità prima di prendere parte a questo tipo di sperimentazioni.

2) Controlli placebo e consenso informato nelle sperimentazioni cliniche

Il consenso informato costituisce il fondamento che giustifica l'esercizio della medicina e ha come perno l'informazione. La partecipazione autentica del paziente alle decisioni cliniche che lo riguardano, che è alla base della medicina post-paternalistica e cardine dell'etica medica moderna, comporta la comprensione da parte di questi di almeno le nozioni essenziali circa il suo stato di salute, gli atti diagnostici proposti, le opzioni terapeutiche, gli esiti attesi, gli oneri fisici e psicologici ed eventualmente quelli economici, in modo che egli possa soppesare tali fattori con gli obiettivi di salute che solo a lui spetta definire. La comunicazione al paziente su ognuno degli aspetti menzionati presenta notevoli difficoltà che divengono maggiori nel caso di una partecipazione a disegni sperimentali che comprendano la randomizzazione e l'utilizzo di placebo, fino a ipotizzare scelte non autenticamente libere e competenti.

Nella sperimentazione clinica lo scopo principale del consenso informato è quello di rispettare l'autonomia dei partecipanti e di prevenire forme di abuso da parte di chi organizza e conduce una sperimentazione clinica. Idealmente, dando il proprio consenso informato, il partecipante a una sperimentazione autorizza i ricercatori a somministrargli dei trattamenti medici in specifiche condizioni sperimentali descritte nel modulo di consenso informato. Nel caso di uno studio clinico con controlli placebo, tale autorizzazione implica la rinuncia volontaria da parte del partecipante a conoscere (usualmente per tutta la durata dello studio) se il trattamento che riceverà sarà la terapia sperimentale o un placebo. Tuttavia, vi sono almeno tre casi nei quali l'uso di un controllo placebo può essere incompatibile con i presupposti etici che presiedono all'ottenimento di un consenso informato valido e autonomo.

- *(A) Controlli placebo in sperimentazioni terapeutiche con pazienti altamente vulnerabili.*

Il primo caso si ha quando la sperimentazione clinica ha un'esplicita finalità terapeutica e coinvolge una popolazione altamente vulnerabile (ad es. pazienti oncologici in fase terminale), per cui la partecipazione allo studio clinico può costituire l'unica possibilità di ricevere una terapia sperimentale (come descritto al punto 1.B). Una condizione di alta vulnerabilità unita a un legittimo senso di necessità può far sì che il consenso dato da questi pazienti a partecipare a uno studio clinico con controlli placebo sia il risultato di una scelta "imposta dalle circostanze" e pertanto potenzialmente coercitiva.

- *(B) Controlli placebo e "fraintendimento terapeutico".*

Il secondo caso riguarda l'uso di un placebo in studi clinici che non hanno una finalità primariamente terapeutica (ad es. studi il cui scopo primario è quello di misurare la tossicità di un nuovo trattamento ma non la sua efficacia). Diverse ricerche dimostrano che i partecipanti alle sperimentazioni cliniche tendono comunque a sviluppare l'errata convinzione di poter trarre un beneficio terapeutico diretto dalla partecipazione a ogni tipo di studio clinico. In realtà solo alcuni studi sono progettati al fine di avere come obiettivo primario il beneficio terapeutico dei partecipanti mentre in altri studi tali benefici sono considerati obiettivi secondari e indiretti[7]. In tutti quei casi in cui esiste un probabile "fraintendimento terapeutico", perché il beneficio terapeutico non è atteso o può verificarsi marginalmente, è legittimo dubitare che l'informazione sia stata fornita in maniera adeguata ovvero che essa non sia stata fuorviante per il paziente. Alla complessità del concetto di placebo si aggiunge infatti la dimensione confondente del tipo di finalità della sperimentazione e il paziente potrebbe formarsi false credenze ed aspettative.

- *(C) Controlli placebo e design sperimentali ingannevoli.*

Infine, il terzo caso riguarda gli studi clinici, ormai fortunatamente rari, nei quali si utilizza un placebo senza informare prima i partecipanti. Se lo scopo di uno studio clinico è misurare l'effetto clinico delle aspettative di miglioramento

rispetto alla propria salute da parte dei pazienti, informare all'inizio della sperimentazione i partecipanti che potranno ricevere un placebo oppure una terapia efficace, può alterare le loro aspettative prima ancora che lo studio cominci, compromettendone così le finalità[8]. Per questo motivo, alcuni studi adottano disegni sperimentali volutamente ingannevoli, informando i partecipanti che alcuni di loro hanno ricevuto un placebo durante la sperimentazione solo alla conclusione dello studio[9].

Chiaramente, per quanto potenzialmente utili da un punto di vista conoscitivo, l'utilizzo di disegni sperimentali esplicitamente ingannevoli risulta eticamente inaccettabile perché implica una chiara violazione, seppur momentanea, dell'autonomia dei partecipanti alla sperimentazione clinica e può inoltre compromettere il vincolo fiduciario alla base della ricerca e della pratica medica. La relazione medico-paziente trae infatti dalla trasparenza, dalla fiducia che il medico faccia il suo possibile in modo aperto, dalla chiarezza di circostanze e condizioni, i presupposti di *fairness*, equità e giustizia che sorreggono la vera consensualità all'atto medico.

3) Il paziente come 'mezzo'

Analogamente a quanto accade per la metodologia della randomizzazione dei pazienti in due o più gruppi[10], l'utilizzo del placebo sottende che il perseguimento di un bene oggettivo (una migliore misura dell'efficacia di un trattamento sperimentale) avvenga attraverso una strumentalità, per quanto temporanea, dei pazienti randomizzati a cui viene somministrato un placebo a loro insaputa. In questi casi, da un punto di vista etico il paziente è *mero mezzo* e non *anche fine* dell'atto medico, con ciò contraddicendo uno dei capisaldi dell'alleanza terapeutica tra medico e paziente e del patto fiduciario tra ricercatore e società.

Si consideri che il placebo costituisce un elemento di artificiosità all'interno della relazione medico-paziente, creando talora disaffezione verso lo studio sperimentale e finanche interruzione precoce delle terapie o non aderenza alle stesse. Si pensi, ad esempio, a eventuali domande del paziente circa il gruppo a cui è assegnato, se a quello cui viene somministrato un placebo o a quello cui viene somministrato il trattamento sperimentale, e all'obbligo del medico di essere evasivo essendo necessario mantenere segreta la distribuzione dei pazienti tra i gruppi[11]. Si consideri anche il caso in cui il paziente, sospettando di essere stato incluso nel gruppo del placebo, sia indotto a un pericoloso fai da te per timore dell'inefficacia, peraltro intrinseca, del placebo che gli viene somministrato oppure che egli non rispetti le prescrizioni procedurali della sperimentazione clinica perché percepite inutili visto che si tratta di un placebo o, addirittura, perché percepite come un vero abbandono terapeutico da parte del medico. Quali sarebbero in questi casi le distorsioni nella valutazione dei risultati della sperimentazione che verrebbero *introdotti* invece che eliminati dal disegno sperimentale con randomizzazione e placebo?

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

L'utilizzo del placebo pone importanti questioni bioetiche, sempre più discusse in letteratura scientifica e nei comitati e commissioni competenti. Sul piano etico, in prima istanza l'utilizzo del placebo contrasta con quei doveri di sincerità e trasparenza che sono un caposaldo della relazione medico-paziente nella medicina moderna. È tuttavia innegabile la complessità delle problematiche bioetiche, biogiuridiche ed epistemologiche sottese che il presente Parere non può certamente avere la pretesa di dirimere. Alla luce delle argomentazioni discusse nel presente Parere, il Comitato reputa comunque rilevante e urgente porre in discussione l'eticità dell'utilizzo del placebo nella sperimentazione clinica. Al fine di promuovere questo confronto nella comunità dei medici sperimentatori e presso l'opinione pubblica, il Comitato formula le seguenti raccomandazioni quali strumenti di orientamento morale in questo campo:

1. La ricerca scientifica sul placebo e sulle problematiche implicate dal suo utilizzo va promossa nei diversi aspetti, clinici, psicologici ed etico-giuridici.

2. L'uso del placebo nel gruppo di controllo di una ricerca clinica è sempre eticamente inaccettabile qualora avvenga in alternativa a terapie efficaci già disponibili. L'uso del placebo è inoltre da evitarsi qualora esistano dati sufficienti a far intravedere che il trattamento sperimentale sia in grado di salvare o prolungare la vita di chi partecipa alla ricerca.

3. Qualora uno studio clinico comporti un gruppo di controllo placebo, si deve: monitorare attentamente i partecipanti durante lo studio; individuare criteri chiari per interrompere precocemente lo studio qualora si accumulassero evidenze sufficienti; minimizzare il periodo di esposizione al placebo. Occorre inoltre sempre prevedere medicinali o trattamenti di emergenza da somministrare tempestivamente al paziente ove necessario (ad es. analgesici efficaci in studi clinici sul dolore) e informare in modo chiaro ed esauriente i partecipanti allo studio circa il loro diritto a revocare il consenso alla partecipazione alla sperimentazione clinica in ogni momento e senza dover dare specifiche spiegazioni o seguire procedure[12].

4. L'uso di controlli placebo va sempre evitato ma può essere giustificabile se la condizione clinica che viene studiata ha un'alta dimostrata suscettibilità al placebo stesso oppure se essa è caratterizzata da una sintomatologia transitoria e/o da frequenti remissioni spontanee e/o da una bassa frequenza nella popolazione.

5. Negli studi clinici la cui finalità principale non è terapeutica, è sempre necessario assicurarsi che il consenso informato dato dai partecipanti non risulti da un "fraintendimento" riguardo agli scopi della sperimentazione clinica.

6. L'utilizzo di disegni sperimentali ingannevoli con controlli placebo andrebbe vietato perché costituisce una violazione del diritto al consenso informato e dei requisiti di trasparenza e onestà sui quali si fonda il patto fiduciario che lega medici e pazienti, scienza e società.

7. È sempre necessario informare i partecipanti riguardo alla tipologia e alle caratteristiche del placebo che sarà utilizzato nel corso della sperimentazione clinica. Tali caratteristiche devono includere anche gli eventuali effetti collaterali volontari e involontari che un controllo placebo attivo può indurre e tali caratteristiche devono inoltre essere riportate chiaramente anche nelle pubblicazioni scientifiche tramite cui sono divulgati i risultati dello studio clinico.

8. Il placebo non andrebbe mai utilizzato nel corso di epidemie/pandemie, qualora i dati del gruppo di controllo siano largamente e facilmente disponibili o qualora ci sia attenda una netta superiorità del trattamento sperimentale.

NOTE

1 Umberto Veronesi ha proposto al Comitato di elaborare un Parere su questa materia nella riunione plenaria del 22 ottobre 2013, seguendo idealmente quello sull'utilizzo della randomizzazione nella sperimentazione clinica (approvato il 10 gennaio 2014). Il Parere è stato elaborato da Cinzia Caporale, presidente del Comitato Etico, e da Marco Annoni, componente della Segreteria tecnico-scientifica del Comitato, in collaborazione con Telmo Pievani, componente del Comitato. Il Parere è stato discusso dal Comitato e approvato il 6 novembre 2014.

2 Si tenga conto che la definizione di "placebo" è sempre relativa alla teoria biomedica assunta, allo stato delle conoscenze di chi lo somministra e alle specifiche circostanze in cui viene utilizzato.

3 Per esempio, anticipare verbalmente a un paziente che la pillola che ingerirà "ridurrà il suo dolore" può indurre il cervello di tale paziente a rilasciare delle molecole endogene (ad es. cannabinoidi o oppiacei endogeni) le quali possono indurre un reale effetto analgesico. Se la pillola somministrata al paziente è "attiva" (ad es. contiene della morfina), allora l'effetto analgesico risultante deriverà dalla somma delle proprietà farmacologiche della pillola e dell'eventuale effetto placebo; se invece la pillola è un placebo (ad es. una semplice pillola di zucchero), allora l'effetto analgesico risultante sarà dovuto soltanto all'effetto placebo.

4 Secondo questa posizione gli studi con controlli placebo non sarebbero quindi cioè migliori di studi con controlli attivi né per quanto riguarda la possibilità di misurare una differenza tra terapia e placebo o tra terapie più o meno efficaci, né per quanto riguarda il numero minimo di partecipanti che sarebbe necessario arruolare nello studio per misurare tale differenza.

5 Ad esempio, una pillola di zucchero non è inerte per chi è diabetico; un'iniezione di soluzione salina non è inerte per chi è disidratato; e una pillola di lattosio non è inerte per chi è intollerante al lattosio.

6 Ad esempio, un placebo valido per una pillola analgesica sarà una pillola identica ma priva di quel principio biochimico che si ritiene possa causare l'effetto analgesico.

7 Ad esempio, alcuni studi possono essere finalizzati primariamente ad accertare i possibili effetti collaterali di una terapia oppure ad accrescere la generale conoscenza scientifica riguardo a un dato fenomeno.

8 Un caso di questo genere potrebbe essere quello di studi per patologie neuropsichiatriche (ad esempio studi per il trattamento della depressione).

9 Ad esempio, alcuni studi adottano un design sperimentale a "placebo bilanciato" (in inglese, *placebo balanced-design)*, nel quale i partecipanti alla sperimentazione sono usualmente divisi in quattro gruppi: al primo gruppo riceve la terapia sperimentale presentata come tale; il secondo gruppo riceve la terapia sperimentale presentata come un placebo; il terzo gruppo riceve un placebo presentato come una terapia attiva; il quarto gruppo riceve un placebo presentato come tale. Questo disegno sperimentale permette di misurare l'apporto specifico che le aspettative dei partecipanti di ricevere un trattamento attivo o un placebo hanno in termini di effetti clinici. Usualmente, i partecipanti sono poi informati dei veri scopi dello studio solo alla sua conclusione.

10 Cfr. al riguardo il Parere del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi *Orientamenti sull'utilizzo della randomizzazione nella sperimentazione clinica* (2014, www.fondazioneveronesi.it/la-fondazione/i-comitati/comitato-etico).

11 Lo stesso medico è spesso all'oscuro della distribuzione dei pazienti tra i gruppi (disegno sperimentale in doppio cieco).

12 Si intende che al paziente va suggerito di rivolgersi comunque all'équipe degli sperimentatori qualora decidesse di revocare il consenso alla sperimentazione clinica.