

ANALISI DI FATTIBILITÀ PER UNO STUDIO CLINICO ALLARGATO CON IL NUOVO VACCINO ANTI-COCAINA TA-CD IN ITALIA

Giovanni Serpelloni*, Mario Cruciani**

* Osservatorio Regionale sulle Dipendenze, Regione Veneto

** Centro di Medicina Preventiva ULSS 20, Verona

PREMESSE

La possibilità di un uso preventivo e/o terapeutico della immunizzazione attiva (vaccinazione) contro le droghe d'abuso è argomento di estremo interesse ed attualità, e si basa sull'assunto che una volta immobilizzata dall'anticorpo la sostanza d'abuso non può più esercitare le sue proprietà di rinforzo. Di conseguenza, il comportamento di assunzione non viene acquisito o, se già acquisito, viene ad estinguersi. La vaccinazione, quindi, può considerarsi un sistema per prevenire od arrestare la dipendenza.

Nader et al. sono stati i primi a dimostrare che era possibile immunizzare animali da esperimento contro le proprietà rinforzanti di una sostanza d'abuso (1). Scimmie rhesus, addestrate ad autosomministrarsi eroina, vennero iniettate con morfina-6-emosuccinato complessata a sieralbumina bovina (BSA) in associazione all'adiuvante di Freund. I primati reagirono all'iniezione di tale complesso con la produzione di anticorpi diretti contro la morfina. La presenza di anticorpi anti-morfina circolanti nel sangue portò ad una significativa riduzione dell'autosomministrazione di eroina, fenomeno contrastato però dall'aumentare della dose dell'eroina stessa.

Sfortunatamente questa ricerca così promettente venne abbandonata a favore del naltrexone, individuato come una più efficace soluzione terapeutica nel mantenere astinenti i tossicodipendenti da oppiacei. L'ipotesi che l'immunizzazione fosse un valido strumento terapeutico nel trattamento delle tossicodipendenze ha così dovuto aspettare almeno due decenni per essere nuovamente verificata. È solo di recente infatti che il NIDA (National Institute of Drug Abuse) ha deciso di promuovere ricerche finalizzate allo sviluppo di vaccini efficaci nel trattamento della dipendenza da cocaina, nicotina e fenilciclidina.

IL VACCINO ANTI-COCAINA

Studi preclinici

La scelta della cocaina come bersaglio per la vaccinazione è motivata non solo dall'ampia diffusione di tale sostanza come droga d'abuso, ma anche dal fatto che la terapia farmacologica dell'abuso e/o della dipendenza da cocaina non ha ancora portato a risultati significativi (2-5). La

cocaina è, inoltre, una valida candidata anche all'immunizzazione passiva, poiché facilmente può provocare un grave quadro di intossicazione acuta per il cui trattamento non esistono antagonisti competitivi.

Molecole a basso peso molecolare, come la cocaina, non sono in grado di indurre una specifica risposta immunologica, a meno che non vengano legate in maniera covalente ad una proteina (aptene), che attribuisce immunogenicità specifica al complesso macromolecolare (antigene), conferendo la capacità di stimolare la sintesi di anticorpi diretti contro la sostanza stessa. Carrera e collaboratori sono stati i primi ad affrontare con successo il problema di costituire un complesso immunogeno con la cocaina (6).

Studi sperimentali condotti nei ratti hanno fornito risultati promettenti, dimostrando che nel ratto vaccinato sono necessarie dosi almeno tre volte maggiori affinché si manifestino gli effetti di rinforzo della sostanza, a testimoniare un blocco parziale, anticorpo-mediato, dell'accesso della cocaina al sistema nervoso centrale. (7)

L'immunizzazione produce notevoli cambiamenti nella farmacocinetica della cocaina che, una volta legata agli anticorpi circolanti, non è più in grado di abbandonare il compartimento ematico ed in particolare di attraversare la barriera ematoencefalica e quindi il sistema nervoso centrale.

Studi clinici

La sicurezza dell'immunizzazione costituisce un aspetto cruciale per un suo eventuale utilizzo terapeutico. A tal proposito gli studi di Fox e collaboratori non hanno mostrato alcuna conseguenza potenzialmente negativa dell'immunizzazione attiva (8).

Sulla base di tali osservazioni e delle precedenti osservazioni precliniche il NIDA, l'Istituto nazionale sull'abuso di droghe degli Stati Uniti (dove i cocainomani sono circa 4 milioni) ha promosso una ricerca finalizzata allo sviluppo di un vaccino per il trattamento della dipendenza da cocaina.

Il nuovo vaccino anti-cocaina (TA-CD) è stato sviluppato dall'azienda britannica Xenova. Nella prima fase della ricerca (fase I) ha dimostrato di essere sufficientemente sicuro e non tossico. Nella successiva fase di sviluppo (fase II, o della sperimentazione clinica ristretta), condotta da Thomas Kosten alla Yale University, ha fornito dati riferiti come estremamente promettenti, sebbene siano necessarie nuove conferme in quanto i test sono stati sinora condotti su di un numero limitato di persone (9, 10).

Il vaccino è stato utilizzato per circa 3 anni in pazienti afferenti a strutture della Yale, su base ambulatoriale. La vaccinazione prevede una somministrazione intramuscolare, in genere ben tollerata se si escludono i fastidi locali legati alla via utilizzata. Ogni iniezione determina una produzione di anticorpi della durata di alcune settimane, con necessità di dosi da ripetere ogni 3-4 mesi. Con il vaccino verrebbe a mancare la gratificazione provocata dall'uso della droga. Resta ora da verificare su scala più ampia quanto il vaccino sia in grado di operare efficacemente questa sorta di "dissuasione biochimica" nei tossicodipendenti per mantenerla nel tempo. I dati raccolti finora sul TaCd hanno mostrato risultati positivi in persone molto motivate a smettere.

Sulla base di tali dati, la XENOVA (recentemente acquistata dalla Celtic Pharma) sta programmando una fase III di sviluppo (clinica allargata) che prevede l'arruolamento di centri Europei, inclusi centri Italiani. Per tale motivo vogliamo sollevare in questa sede alcuni punti da considerare per uno studio di fattibilità della sperimentazione allargata con un nuovo vaccino anti-cocaina.

CRITERI PER LA DEFINIZIONE DELLA FATTIBILITÀ DELLA SPERIMENTAZIONE DEL VACCINO ANTICOCAINA IN ITALIA

La definizione della fattibilità di una sperimentazione di questo tipo in Italia passa attraverso la disamina di una serie di elementi che possono variamente essere in grado di condizionare la realizzazione di tale studio. Le sperimentazioni farmacologiche di per se sono assoggettate ad una serie di regole e di comportamenti prudenziali che è necessario rispettare ed applicare costantemente al fine di tutelare la salute e l'integrità delle persone sottoposte alla sperimentazione e contemporaneamente poter avere dati e risultati della ricerca scientificamente affidabili.

Quando però tali sperimentazioni si applicano ai vaccini insorgono ulteriori complicazioni data la particolare rilevanza che assume il fatto che questi pazienti sviluppano reazioni anticorpali, temporanee o permanenti che siano, che possono creare effetti meno facilmente prevedibili e gestibili di quelli che a volte si riscontrano con le sperimentazioni farmacologiche.

Un ulteriore elemento di complicazione è che questa sperimentazione dovrebbe avvenire in pazienti con dipendenza da cocaina e cioè con una patologia che bene o male è in grado di pregiudicare la loro capacità di giudizio e il loro grado di consapevolezza ed accondiscendenza ad accettare proposte sperimentali. Infatti queste persone possono andare in contro a condizioni psicologiche particolari che le rende vulnerabili e più esposte ad accettare condizioni e proposte di terapie sperimentali, magari con il miraggio di risolvere immediatamente, definitivamente e senza sofferenza il proprio problema. Stiamo parlando dell'astinenza e del craving, ma anche delle intossicazioni acute e delle pericolose condizioni psichiatriche correlate che spesso questi pazienti hanno.

È necessaria quindi molta prudenza ed una approfondita analisi preliminare al fine di individuare quali potrebbero essere i pericoli e i rischi di una sperimentazione di questo tipo al fine di renderla possibile e fattibile in un contesto di sicurezza, eticità ed accettabilità sociale. Relativamente a questo ultimo punto non va sottovalutato l'aspetto, ahimé tipicamente italiano, dei possibili risvolti politici che questo tipo di studio potrebbe avere. Come è noto in Italia tutto ciò che riguarda la tossicodipendenza è oggetto di una esagerata attenzione politica, a volte quasi "calcistica", e a volte di prese di posizione fortemente ideologiche che molto poco hanno a che fare con la medicina che prevede invece la necessità di operare sempre in maniera equilibrata e scevra da ideologie, nel condurre qualsiasi sperimentazione scientifica. Non va tuttavia sottovalutato il problema e le reazioni, soprattutto da vari gruppi di operatori del settore (con approccio fortemente ideologico e spesso sconfinante in conflitto politico) che potrebbero creare una opposizione non giustificata ma forse efficace nel creare situazioni ostative. Fin dall'inizio quindi sottolineiamo l'importanza di valutare e creare le condizioni per avere una elevata accettabilità della sperimentazione ai quattro livelli essenziali: per i pazienti interessati (e le loro associazioni rappresentative), per la compagine sociale (cittadini), per i politici ed amministratori responsabili della programmazione socio sanitario nelle Regioni e nel Paese, per gli operatori dei dipartimenti delle dipendenze.

Qui di seguito verranno approfondite le principali tematiche da considerare per uno studio di fattibilità con il nuovo vaccino anti-cocaina.

Problemi etici e legali

L'uso di un vaccino anti-cocaina, una volta dimostrata la sicurezza d'impiego e la potenziale efficacia, può essere considerato eticamente accettabile se utilizzato in pazienti volontari che ab-

biano fornito un consenso libero ed informato (11). È importante escludere che al momento dell'ottenimento del consenso il soggetto non sia sotto l'influenza della sostanza d'abuso.

Anche in questo caso, però, potrebbero persistere problemi etici legati alla privacy del paziente. In effetti l'immunoprofilassi attiva (mediante vaccino) contro la cocaina è in grado di determinare una risposta anticorpale durevole nel tempo, se non per tutta la vita. La possibilità di evidenziare tali anticorpi mediante un esame di laboratorio, con le possibili discriminazioni derivanti, deve essere pertanto presa in attenta considerazione in termini legislativi e di educazione pubblica. Non si tratta peraltro di un nuovo problema, essendo già stato sollevato ad esempio per la terapia di mantenimento con metadone e con i test sierologici per HIV, nei tossicodipendenti e non.

Il problema della persistenza degli anticorpi può comunque essere evitato, almeno in parte, con la vaccinazione passiva, e cioè la somministrazione di anticorpi anti-cocaina. Questi hanno infatti un'emivita molto più breve, ma rappresentano anche un approccio sostanzialmente differente da quello dell'utilizzo dell'immunizzazione attiva.

L'impiego del vaccino al di fuori del contesto precedente, e cioè del paziente (dipendente da cocaina) che abbia fornito un consenso libero ed informato, solleva ulteriori problemi etici. Hall e Carter (11) hanno considerato la possibilità di utilizzo terapeutico in clienti legalmente forzati. Questa possibilità, sebbene ancora remota, merita comunque di essere discussa. Hall ritiene infatti che il rationale per un trattamento della dipendenza da droga sotto coercizione è fornito dal fatto che si offre al tossicodipendente che incorra in reati la possibilità di ridurre la probabilità di reiterare il reato, rappresentando quindi un'alternativa al carcere. In alcuni paesi tale modalità d'impiego è ipotizzabile, previa adeguata dimostrazione (su pazienti volontari) dell'efficacia, sicurezza e costo-efficacia dell'intervento, solo nel caso il reo debba obbligatoriamente scegliere: 1) se accettare o no la terapia; e 2) il tipo di terapia. Un simile approccio è stato ad esempio utilizzato nella terapia della dipendenza da eroina di imputati, ma è stato anche recentemente utilizzato in tribunali americani per soggetti dipendenti da cocaina e colpevoli di reati (12).

L'altra situazione, ancor più problematica dal punto di vista etico, e comunque al momento speculativa, è relativa all'impiego preventivo del vaccino. In infettivologia la prevenzione mediante vaccinazione è finalizzata alla protezione dell'individuo e della collettività. Se paragoniamo, come è già stato fatto, la tossicodipendenza ad una malattia infettiva, è possibile estendere i principi metodologici dell'epidemiologia classica allo studio della diffusione della tossicodipendenza stessa (13- 15). A questo punto, considerando la tossicodipendenza alla stregua di una malattia infettiva a trasmissione interumana, è anche possibile ipotizzare l'impiego di un vaccino contro una droga come un mezzo per eradicare il suo uso in una popolazione ad alto rischio od addirittura nella popolazione generale.

In base a questa ipotesi di lavoro, il vaccino viene somministrato a soggetti che non hanno ancora utilizzato cocaina ma che si ritiene siano potenzialmente a rischio di far uso di una o più sostanze d'abuso. Il problema che ne consegue è di saper definire quali siano i soggetti a rischio. In tale categoria potrebbero rientrare soggetti con storia familiare di abuso, o con facilità di accesso alle sostanze, o soggetti che soddisfino i criteri di vulnerabilità (personalità, condizione sociale, ecc.). Facilmente, una tale applicazione del vaccino coinvolgerebbe adolescenti, con tutte le conseguenze che questo comporta in termini di fattibilità. Per i minorenni, la partecipazione alla ricerca clinica è necessariamente salvaguardata da particolari regole, e tra queste il consenso di genitori o tutori. Dal momento che non sempre gli adolescenti hanno una percezione adeguata del rischio personale, può essere problematico il consenso informato, il counselling preventivo, ed il follow-up nel corso dello studio clinico

Come in precedenza, l'impiego preventivo del vaccino potrebbe essere giustificato solo dopo lampante evidenza della sicurezza, efficacia ed anche costo efficacia del vaccino.

Problemi clinici non ancora risolti

I problemi clinici non ancora risolti e da prendere in considerazione per un'eventuale sperimentazione di un vaccino anti-cocaina sono menzionati qui di seguito

Innanzitutto, la produzione di titoli anticorpali potrebbe non essere sufficiente a saturare alte concentrazioni ematiche di cocaina. Di conseguenza, non ci si può aspettare che i soggetti immunizzati siano protetti da un'overdose di cocaina poiché, in queste condizioni, la quantità di sostanza non legata potrebbe essere sufficiente a causare un'intossicazione acuta. In effetti il paziente potrebbe volontariamente superare il blocco periferico indotto dagli anticorpi, con la conseguente attenuazione degli effetti della droga, aumentando le dosi di cocaina sino a livelli tali da poter determinare effetti collaterali, anche gravi. Tali comportamenti possono essere contrastati e prevenuti mediante un'appropriata selezione dei pazienti ed utilizzando un counseling al fine di motivare il paziente e di ottenere la massima compliance ai protocolli terapeutici

Un problema particolare è rappresentato dall'uso nell'immunodepresso. Dal momento che i soggetti con problemi di abuso di sostanze presentano caratteristiche nello stile di vita che li mettono a rischio di acquisire infezioni, come quella da HIV, che hanno un profondo impatto sul sistema immunitario, è lecito ipotizzare l'inclusione nella sperimentazione anche di pazienti immunodepressi. In tal caso, è necessario avere dati sull'immunogenicità del vaccino anti-cocaina in base al livello di immunodepressione, ad esempio stratificando per numero di linfociti CD4, e su questa base proporre eventuali schemi vaccinali alternativi, come già avviene per altre vaccinazioni nei confronti di agenti biologici utilizzate in soggetti con infezione da HIV.

Fattibilità di studi controllati, randomizzati, e con gruppo placebo

Una volta stabilita la sicurezza ed efficacia del vaccino nel cliente volontario dipendente da cocaina, ed affrontati i problemi di etico-legali comuni a tutte le sperimentazioni cliniche, quelli peculiari al tipo di vaccino in oggetto ed alla popolazione per la quale se ne prevede l'utilizzo, si può considerare la fattibilità della sperimentazione in un range di circostanze.

In tutte le possibili applicazioni, il vaccino deve essere utilizzato in congiunzione con trattamenti farmacologici e di sostegno già disponibili ed in uso. Questo apre la possibilità di studi controllati e randomizzati. Più delicato è il problema dell'eticità di una sperimentazione con gruppo placebo. Un gruppo placebo non può essere eticamente accettabile se la terapia vaccinale è l'unica terapia fornita, in quanto la dipendenza da cocaina è una situazione che mette potenzialmente a rischio la vita. Per contro, in assenza di una terapia riconosciuta efficace, qualora venga garantito lo standard del trattamento psicosociale e/o dei trattamenti farmacologici necessari (ad es. per ridurre il craving per la cocaina, o le comorbidità psichiatriche, o la dipendenza da alcool) sia al gruppo placebo che a quello che riceve il vaccino, si ritiene che una sperimentazione controllata con placebo sia eticamente accettabile e fattibile in un contesto di massima sicurezza, come quello fornito dall'ambiente sperimentale. In effetti parte della sperimentazione sino ad ora condotta con il vaccino TA-Cd ha utilizzato questo disegno sperimentale. Inoltre, dal momento che l'eventuale impiego routinario della vaccinazione andrebbe sempre associato con terapie psicosociali standard, i risultati di uno studio disegnato in tal modo sarebbe in grado di fornire dati di maggior rilevanza clinica rispetto ad uno studio non controllato

Definizione di altre potenziali aree di impiego

Oltre che per la dipendenza da cocaina, si può prendere in considerazione l'utilizzo del vaccino nelle seguenti condizioni:

- Nella terapia dell'intossicazione acuta. In tal caso l'utilizzo di anticorpi specifici anti-cocaina (sia mediante immunizzazione attiva che passiva) potrebbe costituire una terapia salvavita, sollevando poche questioni etiche se non quelle generali precedentemente citate. Da considerare inoltre che nel caso di grave intossicazione con confusione o perdita di coscienza il paziente potrebbe non essere in grado di fornire il consenso
- Prevenzione delle ricadute. Una volta raggiunta l'astinenza da cocaina, l'impiego del vaccino (o la somministrazione di anticorpi) potrebbe essere valutato nella prevenzione delle ricadute, soprattutto in soggetti a particolare rischio di ricadute
- Uso Preventivo del Vaccino. Come già riportato in precedenza, tale impiego appare ancora del tutto speculativo e denso di problematiche etico-legali che necessitano di ulteriori approfondimenti. Per tale tipo di sperimentazione, il vaccino dovrà garantire un altissimo profilo di sicurezza associato ad una elevata efficacia

A fine di proporre uno schema di discussione ed approfondimento vengono qui di seguito riportati una serie di criteri, raggruppate per aree logiche di interesse (dominio), che lo studio dovrebbe soddisfare per essere considerato fattibile anche nel nostro paese, cosa che auspichiamo fortemente. L'elenco non ha la pretesa di essere esaustivo ma rappresenta una traccia su cui sviluppare la discussione e l'approfondimento iniziale.

Tabella n.1: Criteri per la definizione della fattibilità della sperimentazione del vaccino anticocaina in Italia (G. Serpelloni 2006)

Analisi della fattibilità della sperimentazione del vaccino anticocaina in Italia DRAFT di discussione				
	Area di interesse (dominio)		Criterio da soddisfare	Note e specifiche
1	Caratteristiche generali della sperimentazione	1.1	Accesso alla sperimentazione, non discriminante gruppi di pazienti	Non dovrebbero esistere criteri di inclusione od esclusione che impedissero l'accesso a gruppi di pazienti in base a criteri quali: razza, religione, reddito e/o posizione sociale, livello lavorativo ecc.
		1.2	Da vagliare la possibilità ed adeguatezza di utilizzare gruppi di controllo a cui viene somministrato placebo in cieco anche in studi allargati	Questa pratica potrebbe provocare un rischio di overdose non tollerabile, in quanto il paziente potrebbe ingiustificatamente ritenere di essere in qualche modo protetto, il che lo esporrebbe a gravi danni per la sua salute. Fattibilità solo in presenza di interventi di supporto e farmacologici ottimali, in entrambe i gruppi
		1.3	Non incentivante, anche indirettamente, l'uso di cocaina per testare l'efficacia del vaccino	lo studio dovrebbe prevedere interventi contestuali di tipo educativo e motivazionale al non uso della droga
		1.4	Assicurare adeguato supporto psicosociale al paziente durante la sperimentazione	Andrà garantito un supporto psicosociale ai problemi droga correlati del paziente indipendentemente dalla sperimentazione del vaccino
		1.5	Studio condotto all'interno di centri legittimati al trattamento di pazienti tossicodipendenti ed in grado anche di erogare cure specialistiche e continuative per la dipendenza da cocaina in regime extraospedaliero.	Rete dei servizi pubblici
2	Soggetti interessati (Client)	2.1	Fornitura di completa informativa su: possibili rischi e danni biologici ma anche possibili conseguenze sociali (discriminazione, stigma ecc.) e psicologiche (ansia, disagio depressivo ecc.) derivanti dalla partecipazione alla sperimentazione	Informativa erogata tramite tecniche di counselling
		2.2	Ottenimento del Consenso informato lontano da condizioni di intossicazione acuta o astinenza/craving che potrebbero compromettere la libera formazione di tale consenso	Attestato mediante contestuale rilevamento con tecniche standard del grado di astinenza, craving ed intossicazione

	Area di interesse (dominio)		Criterio da soddisfare	Note e specifiche
		2.3	Presenza di adeguata Copertura assicurativa	Non a carico del paziente
		2.4	Retribuzione (??)	Problema aperto. L'assenza di retribuzione può essere sostenuta da motivi etici legati alla presenza di tossicodipendenza che induce bisogni economici nei pazienti, tali da poter diventare drive motivazionali impropri e non eticamente accettabili per l'accettazione della somministrazione del vaccino. Il sinalagma (controprestazione) dovrà comunque essere chiaro ex ante con benefici per il paziente evidenti, chiari e proporzionati all'impegno richiesto.
		2.5	Presenza di Vantaggi concreti per il paziente	la sperimentazione del vaccino dovrà portare concreti vantaggi, come tali chiaramente compresi e giudicati dall'interessato,
		2.6	Costi assenti	Nessun costo diretto o indiretto
		2.7	Alta accettabilità predocumentata nel gruppo dei soggetti interessati della ricerca e dei metodi utilizzati, da parte dei pazienti, anche relativamente alle tecniche utilizzate per mantenere il contatto durante il follow up	Necessità di possedere uno studio preliminare specifico
		2.8	Garanzia di Privacy	<p>LEGGE 31 DICEMBRE 1996 N. 675 Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 - Codice in materia di protezione dei dati personali Decreto-legge 12 maggio 2006, n. 173 Proroga di termini per l'emanazione di atti di natura regolamentare (G.U. n. 110 del 13-5-2006)</p> <p>Legge 23 febbraio 2006, n. 51 Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 273, recante definizione e proroga di termini, nonché conseguenti disposizioni urgenti. Proroga di termini relativi all'esercizio di deleghe legislative (G.U. n. 49 del 28-2-2006 - Suppl. Ordinario n. 47) Decreto Legge 30 dicembre 2005, n. 273 - definizione e proroga dei termini, nonché conseguenti disposizioni urgenti (G.U. n. 303 del 30-12-2005) Legge 1 marzo 2005, n. 26 Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 30 dicembre 2004, n. 314, recante "Proroga di termini" (G.U. n. 50 del 2-3-2005) Decreto legge 9 novembre 2004, n. 266 - Proroga o differimento di termini previsti da disposizioni legislative Legge 27 luglio 2004, n. 188 Conversione in legge, con modificazioni, del d.l. 24 giugno 2004, n.158, concernente [...], nonché di protezione dei dati personali [vedi] G.U. del 30 luglio 2004, n. 177</p>

	Area di interesse (dominio)		Criterio da soddisfare	Note e specifiche
		2.9	Possibilità di ottenere l' Anonimato	Sulla base anche dell'art. 120 ex 309/90. Ricordiamo che in Italia esiste per questi pazienti la possibilità di ricevere cure in completo anonimato in tutte le strutture sanitarie.
		2.10	Non creazione di discriminazione o stigma derivante dal fatto di partecipare alla ricerca	i soggetti no dovranno essere identificati come tossicodipendenti per il solo fatto di partecipare alla ricerca
		2.11	Maggiore età	Problema aperto se possibile coinvolgere soggetti di minore età con il consenso dei genitori.
		2.12	Assenza di patologie concomitanti alla dipendenza da cocaina	Condizioni in grado di ridurre l'efficacia del vaccino (es. immunodeficit) con aumento del rischio overdose o patologie in ambito psichiatrico/psicologico in grado di ridurre la capacità di giudizio e di operare scelte consapevoli relativamente all'adesione allo sperimentazione.
3	Centri di sperimentazione (caratteristiche strutturali e tecniche)	3.1	Appartenente alla rete istituzionale pubblica dei servizi legittimati alla cura extraospedaliera di pazienti tossicodipendenti	Escludere organizzazioni ed enti non istituzionali e non appartenenti al sistema sanitario regionale pubblico.
		3.2	Presenza delle caratteristiche strutturali e funzionali previste dalla legge sulla privacy	Esistenza del regolamento aziendale sulla privacy
		3.3	Presenza della dotazione tecnica necessaria prevista dalla ricerca	
		3.4	In grado di assicurare il follow up dei pazienti secondo i criteri previsti	in grado di instaurare relazioni fiduciarie valide con i pazienti
		3.5	Garanzia di una poter disporre di una numerosità minima sufficiente di pazienti eleggibili per la sperimentazione	Valutata sulla base dei dati storici già in possesso delle Regioni

	Area di interesse (dominio)		Criterio da soddisfare	Note e specifiche
4	Legittimazione	4.1	Coerenza delle metodologie utilizzate dalla ricerca con la normativa sulle tossicodipendenze italiana	Legge 21 febbraio 2006, n. 49 "Conversione in legge, con modificazioni del decreto legge 30 dicembre 2005, n. 272, recante misure urgenti per garantire la sicurezza e i finanziamenti per le prossime olimpiadi invernali, nonché la funzionalità dell'Amministrazione dell'Interno. Disposizioni per favorire il recupero di tossicodipendenti recidivi" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 48 del 27 febbraio 2006 - Supplemento ordinario n. 45
		4.2	Coerenza con normativa sperimentazione generale e sperimentazione nei tossicodipendenti	Da verificare
		4.3	In possesso delle autorizzazioni formali necessarie	
		4.4	Alta accettabilità sociale documentata	Derivante da una indagine quantitativa eseguita sulla popolazione di riferimento
		4.5	Alta accettabilità politica documentata	Derivante da una indagine quantitativa eseguita sulla popolazione di riferimento
5	Ricercatori ed operatori coinvolti a contatto con i pazienti	5.1	Formazione e conoscenza adeguata e verificata su: regole e struttura della sperimentazione, dipendenza da cocaina, legislazione di settore (tossicodipendenze, privacy) e diritti, counseling	Mediante formazione specifica da prevedere per gli operatori
		5.2	Operatori in possesso di certificazione di idoneità a svolgere le attività previste dalla ricerca, accreditata dal gruppo direttivo della ricerca	
6	Costi per la struttura	6.1	Adeguate copertura esterna	Nessun costo

BIBLIOGRAFIA

1. Nader MA, Grant KA, Davies HML, Mach RH, Childers SR The reinforcing and discriminative effects of the novel cocaine analog 2-propanoyl-3-(4-toyl)-tropane in rhesus monkeys J Pharmacol Exp Ther (1997) 280:541-50
2. Mendelson JH, Mello NK. Management of cocaina abuse and dependance New Engl J Med (1996) 334:965-72.
3. McCance EF Overview of potential treatment medications for cocaina dependence NIDA research Monograph (1997) 175:36-72
4. Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine imunization Nature (1974) 252:708-10
5. Dworkin SI, Lambert P, Sizemore GM, Carrol FI, Kuhar MJ, RTI-113 administration reduces cocaine self-administration at high occupancy of dopamine transporter Synapse (1998) 30:49-55
6. Carrera MRA, Ashley JA, parson LH, Wirsching P, Koob GF, Janda KD Suppression of

- psychactive effects of cocaina by active immunization *Nature* (1995) 378:727-30
7. Carrera A, Ashley J, Zhou B, Wirsching P, et al 2000 Cocaina vaccines: Antibody protection against relapse in a rat model *Proc Natl Sci USA* 97:6202-
 8. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA et al Efficacy of a therapeutic cocaina vaccine in rodent models *Nat Med* (1996) 2:1129-32
 9. Kosten TR. Et al. Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2002; 20: 1196-7.
 10. data available at <http://www.yale.edu/opa/newsr/00-03-07.all.html>
 11. Hall W, Carter L. Ethical issues in trialing and using a cocaine vaccine to treat and prevent cocaine dependence. Technical Report Number 140. National Drug and Alcohol Research Centre and Office of Public Policy and Ethics Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland. ISBN 1 877027219
 12. National Research Council. Informing America's policy on illegal drugs: what we don't know keeps hurting us. National Academy Press, Washigton. 2001
 13. Green MH An epidemiological assessment of heroin use *Am J Public Health* (1974) 64 (Suppl): 1-10
 14. Pisetzky F. Immunoterapia delle tossicodipendenze. Disponibile in: <http://www.droga.it/terapia/pisetzky/>
 15. Kozel NJ, Adams EH Epidemiology of drug abuse: an overview *Science* (1986) 234:970-74

