

eventualmente da far leggere al medico di famiglia;

- nessuna costrizione e libertà di rifiuto;
- tutela assicurativa contro eventuali danni;
- nessuna spesa per il trattamento proposto né per gli esami diagnostici.

Quali sono i miei doveri?

Rispetto delle terapie proposte, se effettuate a domicilio; compilazione accurata di eventuali schede o diari; rispetto delle visite e delle analisi proposte. Tutto questo è molto importante perché alla fine dello studio, dall'analisi dei dati, si potrebbero trarre delle conclusioni non veritiere.

Chi garantisce il controllo?

Il controllo sugli studi viene effettuato da appositi Comitati Etici (costituiti da esperti in varie discipline, secondo la normativa vigente) che esaminano gli studi ai fini dell'approvazione.

Altro tipo di controllo viene inoltre effettuato sui Centri autorizzati e sul loro operato da parte di Ispettori ministeriali e/o internazionali.

A chi posso rivolgermi per avere ulteriori informazioni?

Al Medico proponente lo studio e al Comitato Etico per la sperimentazione clinica dell'Azienda Sanitaria od Ospedaliera.

Quali legislazione regola la materia?

Principale normativa ITALIANA

- Costituzione Italiana: 1.01.48, art. 2, art. 32 primo e secondo comma, sui compiti e le responsabilità del medico per il rispetto della persona e della legge, anche quando opera con interventi innovativi.

- D.L. n° 178 del 29.05.91 e Circolare n° 18 del 27.09.91

Recepimento delle direttive della Comunità economica

europea in materia di specialità medicinali".

- D.M. 18.3.1998 (G.U. n° 122/28.5.1998)
Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzabili nelle sperimentazioni cliniche

- DM 18.3.1998 (G.U. n° 122/28.5.1998)
Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici

- DM 19.3.1998 (G.U. n° 122/28.5.1998)
Riconoscimento dell'idoneità dei Centri per la sperimentazione clinica

- Circolare Ministeriale n.15 del 5.10.2000 Aggiornamento della Circ. Min. 8/10.7.197

- D.M. 10.5.2001 (G.U. 139 / 18.6.2001) Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta.

Principale normativa INTERNAZIONALE

- Dichiarazione di Helsinki. Raccomandazioni per i clinici impegnati in ricerche biomediche che implicano l'impiego di soggetti umani.

- Direttiva CEE 91/507. EC note for guidance: Good Clinical Practice for trials on medical products in the European Community (III/3976/88-EN final).

- D.M.15.07.97 (G.U. n° 191/18.08.97)

- Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Mini gossario

Campione

Gruppo di soggetti partecipanti allo studio

Compliance aderenza al trattamento da parte del soggetto partecipante allo studio

Disegno sperimentale

Progetto e tipologia del piano di studio; si definisce come:

aperto: sperimentatore e paziente conoscono il trattamento

cieco: lo sperimentatore conosce il trattamento, il paziente no.

doppio cieco: né sperimentatore né paziente conoscono il trattamento

parallelo o su gruppi paralleli : consiste nel confrontare un trattamento con un altro; il trattamento di confronto si chiama controllo.

Foglio informazione paziente e consenso informato

I soggetti in studio devono ricevere una adeguata e corretta informazione sul trattamento cui sono sottoposti, sul diritto di interrompere lo studio in qualsiasi momento, sulle coperture assicurative contro eventuali danni ricevuti)

Follow up valutazione clinica intermedia o finale del trattamento

Placebo Sostanza priva di attività farmacologica

Prodotto campione

Prodotto farmaceutico utilizzato nello studio, fornito gratuitamente come campione dallo Sponsor.

Randomizzazione

Casualità con cui ai pazienti, già selezionati in base ai criteri di inclusione / esclusione, si assegna l'uno o l'altro trattamento. Di solito si seguono liste generate da un computer. La randomizzazione è indispensabile per garantire l'assegnazione indipendente dei trattamenti, per l'oggettività dei risultati e per la comparabilità dei dati.

A cura di:

Pazzagli L, Banfi R, Becagli P, Bencivenni L, Chisci E, Fazzi B, Ligori A, Parenti P, Rinaldi M.

Testo di Luciana Pazzagli

tel. 055.6577373 - fax 055.6577435

E-mail : luciana.pazzagli@asf.toscana.it

Grafica a cura di Ilaria Perigli



Questo opuscolo nasce con l'intento di fornire informazioni utili sulla sperimentazione clinica, cioè sulla ricerca che si svolge in modo controllato in Ospedali, Case di Cura o Ambulatori medici autorizzati.

Per poterla condurre i medici devono informare i pazienti in modo semplice e completo, chiedere loro il consenso e la firma.

Il testo è stato perciò redatto pensando alle domande che le persone potrebbero porsi sull'argomento in occasione di una cura proposta come "nuova".

Cos'è la sperimentazione?

Probabilmente alcuni di coloro che leggono avranno già sentito personalmente o riferito da conoscenti frasi del tipo:

<< Per la sua malattia c'è un nuovo farmaco ... una nuova cura.. un nuovo metodo terapeutico...; se vuol provare...si tratta di....>>

Dal punto di vista scientifico per *Sperimentazione Clinica* si intende il metodo di studio sistematico condotto sull'uomo (pazienti o volontari sani) e sull'animale allo scopo di verificare gli effetti di un farmaco e/o identificare ogni reazione avversa e/o studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione allo scopo di accertarne efficacia e

tollerabilità. La Sperimentazione Clinica deve quindi verificare o meno la validità dell'ipotesi farmacologica di partenza per arrivare alla risoluzione di un problema clinico.

Ciò si può applicare non solo ai farmaci ma anche a dispositivi medici, terapie o metodologie chirurgiche; quello che conta è il metodo ed il rigore scientifico che devono essere usati, insieme naturalmente al rispetto dell'individuo e alla sua tutela fisica, morale e legale.

Perché una sperimentazione sia corretta deve essere controllata (per evitare l'aumento del rischio rispetto al beneficio), razionale da un punto di vista clinico e biologicamente plausibile, cioè fondato sulla logica clinica.

Quali sono le fasi della sperimentazione ?

Se si decide di partecipare ad uno studio clinico si potrà trovare scritto o potrà esservi detto che si tratta di uno studio di Fase 2 , Fase 3 o Fase 4. Cosa Significa?

Nel campo della sperimentazione dei farmaci si deve percorrere un processo che porta dalle prove di laboratorio all'uomo secondo varie fasi, che sono brevemente illustrate di seguito.

A monte della sperimentazione c'è innanzi tutto la scoperta e la sintesi da parte dei ricercatori di nuove molecole, che vengono poi sottoposte a prove biochimiche e farmacologiche in vitro (in laboratorio / provetta) ed in vivo (su cavie animali) per determinarne la potenziale attività. In tal modo il 90-95% delle molecole viene scartato perché inefficaci mentre le altre vengono individuate per il proseguimento degli studi.

A questo punto viene definito un preciso piano

di ricerca che passa attraverso studi preclinici e studi clinici, richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, registrazione e commercializzazione, per un periodo di tempo che equivale mediamente a circa 10 anni .

Il processo della ricerca è quindi lungo e costoso, cosa che può spiegare in parte l'elevato costo dei nuovi farmaci in commercio.

Gli **studi pre-clinici** sono effettuati in vitro (I fase) e su animali da laboratorio (II fase) per studiare effetti, tossicità , dosaggio terapeutico e forma farmaceutica (compresse, fiale intramuscolo, ecc.) appropriata.

Al termine di questi studi, che durano 2-3 anni, si passa agli studi clinici, dopo autorizzazione da parte del Ministero della Salute.

Gli **studi clinici** sono quelli effettuati sull'uomo, precedono l'immissione in commercio del farmaco e sono quelli ai quali potrebbe capitare di partecipare. Si distinguono a seconda delle fasi.

Fase I : si svolge su un numero ristretto di soggetti (es. da 20 a 80 volontari sani o pazienti in caso di patologie gravi) I risultati ottenuti devono essere sottoposti al Ministero della Salute che, viste le prove effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità, rilascia l'autorizzazione a proseguire la sperimentazione clinica.

Fase II : il farmaco viene per la prima volta somministrato a pazienti (cioè affetti dalla malattia per la quale si studia il farmaco) per dimostrare l'efficienza nel produrre l'effetto farmacologico senza tossicità (tollerabilità) e per individuare il rapporto dose-effetto.

Si parla in questo caso di *studi pilota*.

Fase III: la sperimentazione si allarga a

campioni più grandi di pazienti (da centinaia a migliaia) per verificare l'efficacia, la tollerabilità, le interazioni farmacologiche e definire il rapporto beneficio/rischio.

Gli studi di Fase III possono durare anche anni e si svolgono in genere in centri diversi (Ospedali o Centri autorizzati in Italia e/o all'estero) per cui si parla di studi multicentrici nazionali o internazionali.

Sono studi di Fase III anche quelli effettuati con farmaci già in commercio, ma per indicazioni (patologia, forma farmaceutica, ecc.) diverse da quelle autorizzate dal Ministero al momento della commercializzazione.

Fase IV: sono studi effettuati su farmaci già in commercio per valutare l'effettivo valore terapeutico o il profilo di sicurezza .

Dal momento che il farmaco è disponibile per tutta la popolazione, si possono infatti scoprire effetti indesiderati o reazioni rare o inattese, rilevabili solo con la sorveglianza post-marketing (farmacovigilanza)

Perché si richiede la mia partecipazione?

Perché posso trovarmi in una condizione di malattia e con requisiti tali da rientrare nei *criteri di inclusione* dello studio, avere cioè le caratteristiche cliniche tali da essere un soggetto su cui studiare il nuovo farmaco o un nuovo dispositivo medico o una nuova tecnica (es.chirurgica).

Nel rispetto delle volontà e del pensiero dell'individuo, la partecipazione ad uno studio può essere molto importante per l'avanzamento di conoscenze mediche e per i pazienti che si trovano o si potrebbero trovare nella stessa condizione di malattia.

La partecipazione è volontaria e gratuita: non ci sono spese da sostenere, se non per eventuali

spostamenti dall'abitazione al Centro, ai fini delle visite di controllo.

Posso rifiutarmi ?

Si. Non ci sono e non ci devono essere forzature per la partecipazione ad uno studio clinico. Il medico proponente deve adeguatamente informare il paziente sullo studio; deve consegnargli il *foglio informativo per il paziente* (sul quale vengono dettagliatamente spiegati obiettivi, metodi, rischi e benefici) e deve essere lasciato tempo sufficiente al paziente per poter riflettere anche eventualmente con il consiglio del medico di famiglia.

Cosa significa accettare di partecipare ad uno studio clinico?

Una volta deciso di partecipare si chiede al paziente di rispettare le terapie, le visite di controllo e di sottoporsi correttamente a quanto richiesto dallo studio.

Ciò non toglie che non ci possano essere ripensamenti e che il paziente non possa interrompere lo studio, o che sia il medico che segue lo studio a farlo interrompere per motivi clinici o di maggior beneficio per il paziente (es. se si dovesse verificare un effetto collaterale/avverso che impone la sospensione della terapia, nel miglior interesse del paziente)

Quali sono i miei diritti ?

Innanzitutto una completa e corretta informazione sullo studio clinico fornita dal medico che lo propone; ed inoltre:

- libertà di fare tutte le domande necessarie per capire;
- tempo sufficiente per riflettere;
- Consegna del foglio informazione paziente per poterlo leggere a casa ed