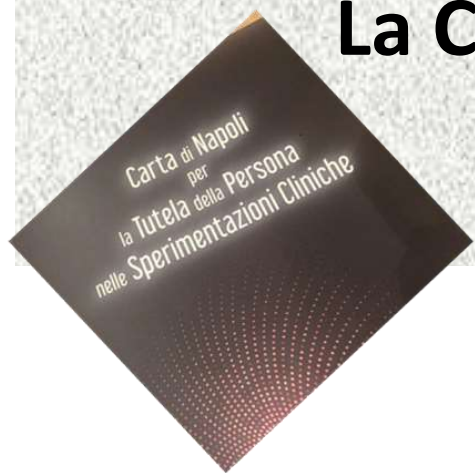


Sperimentazione clinica e Comitati etici

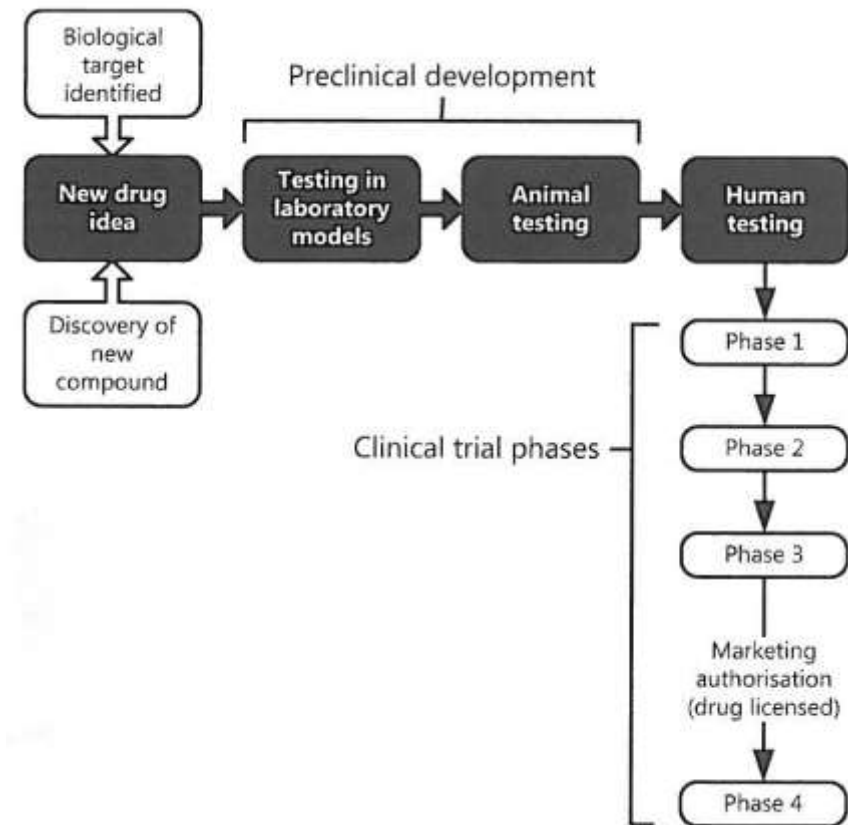


**La Carta di Napoli per la tutela della Persona
nelle sperimentazioni cliniche**



THE RESEARCH PATHWAY

Una volta pianificato un progetto per la creazione di un nuovo farmaco a partire da una reale necessità terapeutica, **la domanda che il team di ricercatori si pone è: per trattare questa specifica condizione patologica su quale target farmacologico focalizziamo la nostra attenzione?**



STUDI SPERIMENTALI

SONO DEFINITI ANCHE TRIAL O SPERIMENTAZIONI CLINICHE SONO CARATTERIZZATI DALL'INTERVENTO ATTIVO DELLO SPERIMENTATORE E SONO SEMPRE PROSPETTICI.

TALI STUDI COMPRENDONO TRE VARIANTI:

- TRIAL NON CONTROLLATI
- TRIAL CONTROLLATI NON RANDOMIZZATI
- TRIAL CONTROLLATI RANDOMIZZATI

IL CONSORT*

DEDICA TRE ITEM ALLE PROCEDURE DI RANDOMIZZAZIONE

GENERAZIONE DELLA LISTA DI RANDOMIZZAZIONE: descrivere i metodi per generare la lista di randomizzazione.

OCCULTAMENTO DELLA LISTA DI RANDOMIZZAZIONE: riportare i metodi per implementare la lista di randomizzazione, **dettagliando le strategie utilizzate per mantenere nascosta la sequenza di allocazione.**

ATTUAZIONE DELLA RANDOMIZZAZIONE: elencare tutti gli attori coinvolti nel processo di randomizzazione.

*CONSOLIDATED STANDARDS OF REPORTING TRIALS .

GENERAZIONE LISTA RANDOMIZZAZIONE

RANDOMIZZAZIONE SEMPLICE

METODO PIÙ SEMPLICE PER L'ASSEGNAZIONE CASUALE.

PUÒ ESSERE EFFETTUATO TRAMITE IL LANCIAMENTO DI UNA MONETA O DI UN DADO.

LO SVANTAGGIO È QUELLO DI NON ESSERE FACILMENTE VALIDABILE E RIPRODUCIBILE.

VIENE SPESSO ATTUATA UTILIZZANDO SPECIFICI SOFTWARE O LE TABELLE DEI NUMERI RANDOM PRESENTI NEI LIBRI DI STATISTICA.

OPPURE?.....

OCCULTAMENTO DELLA LISTA DI RANDOMIZZAZIONE

IL TERMINE *ALLOCATION CONCEALMENT* SI RIFERISCE AI METODI UTILIZZATI PER MANTENERE SEGRETA LA LISTA DI RANDOMIZZAZIONE.

CENTRO DI RANDOMIZZAZIONE ESTERNO

SEQUENZA NUMERATA DI BUSTE CONTENENTI IL CODICE DI ASSEGNAZIONE

CLASSIFICAZIONE DEI TRIAL CLINICI IN RELAZIONE A

1) OBIETTIVI TRIAL DI FASE I, II, III, IV.

TRIAL DI FASE I

VENGONO AVVIATI DOPO CONCLUSIONE DELLA RICERCA PRE-CLINICA;
OBIETTIVO: TESTARE LA SICUREZZA e tollerabilità DEI FARMACI SULL'UOMO, stabilire un range nel dosaggio e identificare effetti avversi, studiare la farmacocinetica del farmaco sull'uomo.
STUDI NON CONTROLLATI
VENGONO EFFETTUATI SU POCHI VOLONTARI SANI

TRIAL DI FASE II

OBIETTIVO: VALUTARE LA POTENZIALE EFFICACIA DEL NUOVO FARMACO STUDIANDO DIFFERENTI DOSAGGI e la frequenza di somministrazione.
Ottene dati di sicurezza e tollerabilità
POSSONO ESSERE IDENTIFICATI EFFETTI AVVERSI
SONO NON CONTROLLATI
Sono testati su persone malate. È effettuata su un grande numero di persone.

TRIAL DI FASE III

OBIETTIVO: dimostrare l'efficacia terapeutica, sicurezza e tollerabilità del farmaco in un campione rappresentativo della popolazione che si vuole trattare
CONFRONTARE IL NUOVO FARMACO CON IL MIGLIOR TRATTAMENTO DISPONIBILE.
SONO TRIAL CONTROLLATI E RANDOMIZZATI.
Alla fine di questa fase l'intera mole di dati deve essere riassunta e discussa in maniera logica in un dossier che viene presentato alle autorità sanitarie come base della richiesta di approvazione

TRIAL DI FASE IV

L'insieme degli studi clinici condotti dopo l'approvazione di un nuovo farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e delle restrizioni imposte dal riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Le fasi di sviluppo di una terapia: Fase I, II, III, IV

I test pre-clinici - termine utilizzato per descrivere tutta una serie di indagini condotte in laboratorio, compresi i test in vitro e su alcune specie animali allevate allo scopo, prima di proseguire con le prove sull'uomo.

Queste sperimentazioni sono frequentemente condotte su volontari sani, ossia, nel caso dei farmaci per l'HIV, i primi a sperimentarli sono soggetti HIV negativi.

Fase I

La fase I comprende le prime prove sull'uomo.

Nella fase I una singola dose del farmaco viene somministrata per un breve periodo ad un gruppo ristretto di individui (5-10), che vengono accuratamente monitorati. Viene spesso anche chiamata Fase Ia. A 1-2 pazienti invece, viene di solito somministrato un placebo.

Fase Ib

Nella Fase Ib vengono sperimentate dosi multiple in un gruppo più ampio di soggetti (10-20), per un periodo breve di 1-2 settimane. I partecipanti vengono monitorati con cura.

Gli Studi Clinici Controllati, Randomizzati, in Doppio cieco con placebo

Le prove più affidabili – di solito chiamate “gold standard” derivano dagli studi prospettici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

La randomizzazione consiste nel suddividere i partecipanti in un gruppo sperimentale (sottoposto al trattamento da testare) e un gruppo di controllo (sottoposto a un intervento di confronto) secondo un criterio casuale (il termine random in inglese significa a caso).

La randomizzazione ha lo scopo di bilanciare quei fattori che possono influenzare i risultati di un trial. Tali fattori possono essere di origine conosciuta quali il sesso, il fatto che il soggetto sia fumatore o meno, o differenze di carattere sociale – o fattori di origine sconosciuta come le caratteristiche genetiche di cui non siamo a conoscenza.

CLASSIFICAZIONE DEI TRIAL CLINICI IN RELAZIONE A

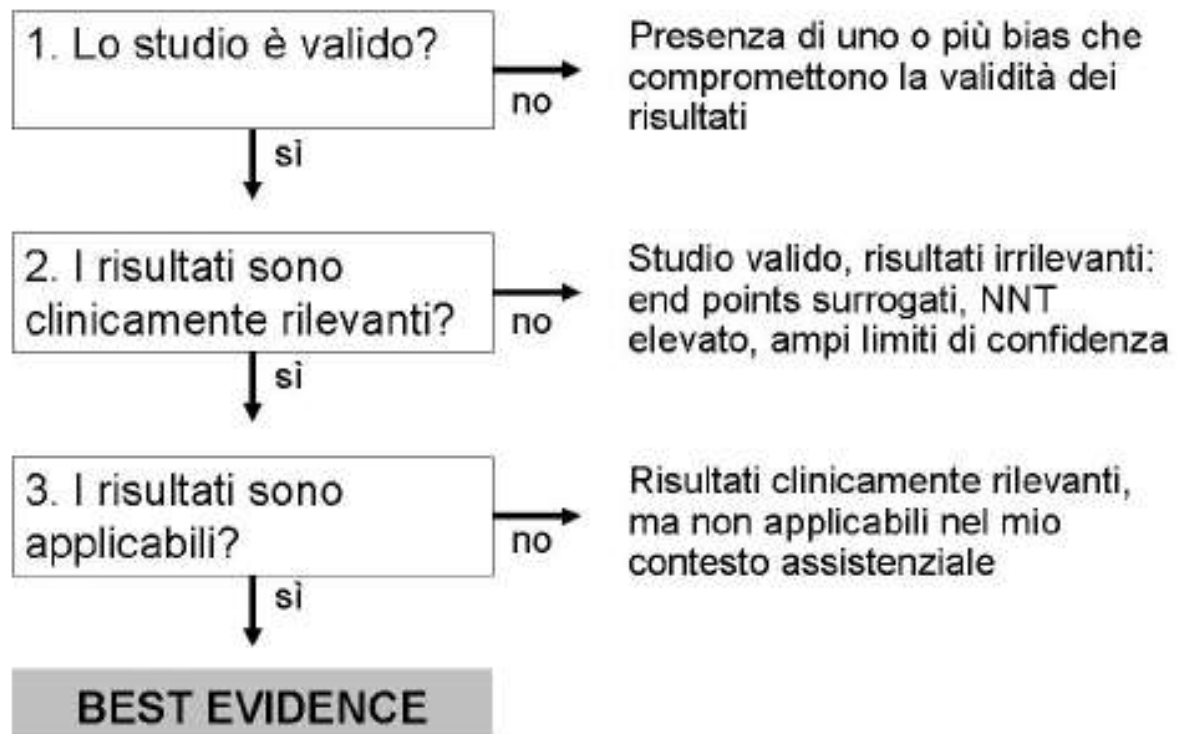
4) NUMERO DEI PARTECIPANTI

N-OF- 1- TRIAL

MEGA TRIAL

TRIAL A CAMPIONE FISSO , TRIAL SEQUENZIALI.

QUALI DIMENSIONI INFLUENZANO LA QUALITÀ DELLA RICERCA CLINICA? CRITICAL APPRAISAL



ANALISI «ad interim»

- DEF: Analisi statistica, distinta da quella finale, che viene effettuata mentre uno studio è ancora in corso.
- OB: Monitorare i dati di efficacia e fattibilità (ed eventualmente, interromperlo precocemente sulla base di regole predefinite, **nel caso in uno dei due trattamenti si sia dimostrato chiaramente inferiore**)

Studio «in aperto»

- Studio sperimentale nel quale, sia i partecipanti che i somministratori degli interventi sono a conoscenza del tipo di trattamento che viene utilizzato in ogni soggetto

I *pragmatic trial*

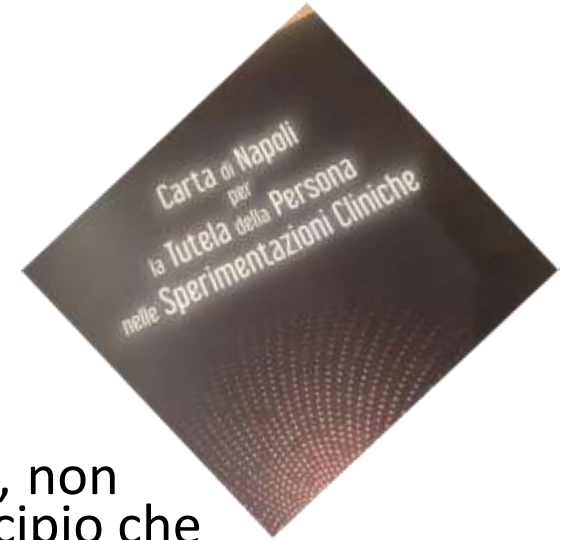
- hanno l'obiettivo di dimostrare l'efficacia reale (***effectiveness***) di un intervento sanitario di provata ***efficacy****
- *Explanatory (*efficacy*)=efficacia Teorica
- In questi studi i partecipanti vengono randomizzati per prevenire il bias di assegnazione, ma i criteri di selezione sono molto ampi, al fine di arruolare un campione quanto più simile alla popolazione reale; i pazienti vengono inclusi nello studio in base ai sintomi, piuttosto che dopo essere stati sottoposti a test diagnostici molto accurati; **i regimi terapeutici sono flessibili e prevedono che il paziente possa rifiutare il trattamento proposto**; infine, **le condizioni assistenziali e il training dei professionisti sono simili a quelli reali.**



Per garantire il rispetto alla **tutela del paziente** incluso negli studi clinici e della **sua dignità** è stata elaborata la «Carta di Napoli per la tutela della persona nelle sperimentazioni cliniche», un documento presentato il **14 Giugno scorso** al Senato su iniziativa del senatore Lucio Romano, vicepresidente della Commissione Politiche Ue e Commissione Igiene e Sanità.

- La Carta di Napoli, che **sarà presentata anche a livello internazionale**, è stata
- **redatta da:**
- *Alfredo Anzani*, professore a contratto di Bioetica all'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano;
- *Claudio Buccelli*, ordinario di Medicina Legale e direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate all'Università di Napoli Federico II;
- *Carmine Donisi*, emerito di Diritto Civile all'Università di Napoli Federico II;
- *Silvio Garattini*, Direttore IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”;
- *Maurizio Mori*, ordinario di Bioetica all'Università di Torino; Antonio G. Spagnolo, ordinario di Medicina Legale all'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma;
- *Senatore Lucio Romano*, Vicepresidente della Commissione Politiche dell'UE e componente della Commissione Igiene e Sanità.

Qual' è il bisogno alla base della decisione di elaborare questo documento? La risposta è duplice



1. In primo luogo, si avverte intensamente la necessità di recare un **contributo**, non **“declamatorio” ma operativo**, alla riaffermazione della centralità di un principio che governa l'intero sistema concettuale e funzionale della sperimentazione clinica e che, pertanto, va considerato a pieno titolo il “baricentro” dello stesso. Il riferimento è al **principio della inderogabile preminenza della tutela della dignità e dei diritti all'autodeterminazione, alla sicurezza, al benessere e alla riservatezza della persona inclusa negli studi clinici, rispetto ad ogni altro interesse.**
2. Principio enunciato in prestigiosi documenti di rilievo etico, deontologico e giuridico, **della cui osservanza– vengono riconosciuti custodi e garanti i Comitati Etici Territoriali² (C.E.T.).**
3. L'esigenza di **rimarcare il rilievo prioritario di questa regola** emerge in modo pressante in un periodo, come l'attuale, in cui si avverte la **propensione a distogliere l'attenzione dal suddetto principio supremo per polarizzarla su altri interessi, pur apprezzabili ma di ben diversa valenza, come**
4. **l'incremento della competitività e della attrattività del nostro Paese nel settore molto ambito** (anche per le sue consistenti implicazioni di natura economica) **delle sperimentazioni cliniche di rilievo internazionale**

Funzioni dei comitati etici-1

- **PRINCIPI GENERALI**

- 1. Preminenza dei diritti della persona
- 2. Funzione dei Comitati Etici Territoriali (C.E.T.)
- 3. Terzietà e Indipendenza dei C.E.T
- 4. Caratteri e modalità dell'informazione e del consenso per gli studi clinici
- 5. Effettività ed efficacia della tutela della persona
- 6. Multidisciplinarietà e interdisciplinarietà dei C.E.T.
- 7. Doveri dei componenti dei C.E.T. e delle Segreterie Tecnico–Scientifiche
- 8. Inscindibilità della valutazione scientifica e di quella etica degli studi clinici
- 9. Rapporti tra la persona inclusa nella sperimentazione e i C.E.T.
- 10. Indipendenza, autonomia e idoneità degli sperimentatori
- 11. Copertura assicurativa contro i danni da sperimentazione
- 12. Associazioni di pazienti 16 13. Organismo nazionale con funzione consultiva
- 14. Studi clinici non farmacologici

TERMINOLOGIA

- Aiuto Sperimentatore
- Analisi ad interim
- Braccio (di trattamento)
- Good clinical practice (GCP)
- Centro collaboratore
- Codice di identificazione del soggetto
- Uso compassionevole
- Dichiarazione di Helsinki
- Double dummy
- Emendamento a Protocollo
- Farmaco epidemiologia
- Farmaco vigilanza
- Follow-up
- Gold Standard
- Promotore della sperimentazione
- Studio di non inferiorità
- Studio di superiorità
- Studio-*open label*
- Sperimentazione con impiego del **placebo**
- **Studio primario/ secondario**

