

# **POLITECNICO DI TORINO**

**Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale**

**Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica**



**Politecnico  
di Torino**

**Tesi di Laurea di II Livello**

**Sperimentazioni cliniche sull'uomo:  
Struttura e progettazione di uno studio clinico e applicazione  
del Nuovo Regolamento EU CTR 536/2014 in ambito  
farmaceutico**

**Relatore**

**Prof. Alberto AUDENINO**

**Candidato**

**Elisa EBANO**

**Anno Accademico 2021-2022**

*Ai miei genitori, senza i quali nulla di tutto questo sarebbe stato possibile,*

*Ad Alessia, che mi ha sempre incoraggiata,*

*A Graziano, che non ha mai smesso di credere in me,*

*Ai nonni, che mi hanno supportata in ogni occasione,*

*Ad Alessia e Davide, che mi sono sempre stati a fianco fin dal primo giorno,*

*A coloro che anche da lassù sono orgogliosi di me,*

*Alle persone che mi sono state vicine in questo percorso e a tutti coloro che hanno condiviso con me un pezzo di questo lungo viaggio.*

## Abstract

La ricerca scientifica si è sempre posta l'obiettivo di scoprire nuove medicine più efficaci e sicure, consentendo il passaggio da antiche miscele a farmaci all'avanguardia, in grado di fornire cure innovative. Questo lungo percorso ha, quindi, permesso l'eliminazione di gravi malattie e l'aumento della qualità e della durata della vita dell'uomo.

Il legislatore ha sempre cercato di tutelare la salute dei cittadini, disponendo l'adozione di un complesso sistema di leggi e linee guida tecnico-scientifiche diventate la base della *scienza regolatoria*, cioè quella scienza che si occupa delle valutazioni di qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale prima che esso venga registrato presso le autorità competenti e immesso sul mercato.

La procedura interessa l'intero ciclo di vita di un farmaco ed è disciplinata da norme e autorizzazioni emanate dalle Autorità Competenti nazionali degli stati in cui vengono svolte le sperimentazioni cliniche.

Per quanto riguarda l'Italia, il Ministero della Salute emette l'autorizzazione per la sperimentazione sugli animali, mentre l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) la rilascia per quella sull'uomo.

Il processo che porta alla produzione di un nuovo farmaco è molto lungo e richiede un'elevata disponibilità di risorse. In media, infatti, sono tra 5.000 e 10.000 le sostanze sottoposte a screening per scoprire una nuova molecola utile. Ci vogliono all'incirca tra i 10 e i 15 anni per il suo sviluppo e i costi possono superare il miliardo di dollari.

Ogni preparato farmaceutico, infatti, prima di ottenere l'autorizzazione alla vendita, viene sottoposto ad una lunga serie di studi, svolti prima in laboratorio (in vitro) e successivamente in vivo, su animali (sperimentazione preclinica) e poi sull'uomo (sperimentazioni cliniche di fase I, II, III) in modo da accertarne sicurezza ed efficacia. Dato che le sperimentazioni sono svolte su un campione limitato di persone rispetto alla totalità della popolazione, dopo il loro ingresso sul mercato, i farmaci vengono testati con ulteriori studi, detti di fase IV o *post marketing*, per escludere la presenza di possibili cambiamenti nella loro efficacia o sicurezza.

Fino ad ora, gli studi clinici rappresentano l'unico metodo rigoroso per stabilire se un trattamento si possa considerare effettivamente efficace, se è da preferire ad un altro e quali possano essere i suoi eventuali effetti collaterali.

Per mantenere questo rigore, il progetto e gli obiettivi di uno studio sono descritti in un documento formale chiamato Protocollo di studio clinico. Esso individua le varie figure coinvolte nella sperimentazione, cioè lo sponsor, il ricercatore principale e i soggetti arruolati, e stabilisce ogni dettaglio riguardante la conduzione dello studio.

A partire dal 31 gennaio 2022, il sistema di valutazione delle sperimentazioni cliniche in Europa è stato coinvolto in un cambiamento radicale, grazie alla piena applicazione del nuovo Regolamento Europeo EU CTR 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche dei farmaci per uso umano.

Il regolamento, infatti, apre un nuovo capitolo per la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa e per la loro revisione da parte dei Comitati Etici. Esso punta a creare un ambiente vantaggioso per lo svolgimento delle sperimentazioni, grazie all'armonizzazione dei processi e delle regole di supervisione e valutazione, in modo da garantire standard elevati per la sicurezza dei soggetti e trasparenza delle informazioni.

## Indice

<b>Introduzione</b> .....	<b>1</b>
<b>Cos'è un farmaco</b> .....	<b>2</b>
Ideazione di un farmaco.....	2
Composizione di un farmaco .....	3
Tipi di farmaco .....	4
Medicinali preparati in farmacia (galenici) .....	4
Medicinali di origine industriale.....	4
Medicinali equivalenti.....	5
Farmaci orfani .....	6
Caratteristiche di un farmaco .....	6
<b>Ricerca e sviluppo di un farmaco</b> .....	<b>8</b>
Studi Preclinici.....	8
Principio delle 3R.....	9
Studi Clinici.....	10
<b>Studi Clinici</b> .....	<b>12</b>
Storia .....	12
Classificazione .....	13
Studi osservazionali.....	15
Studi sperimentali .....	18
<b>Studi clinici sperimentali</b> .....	<b>19</b>
Caratteristiche di uno studio clinico sperimentale .....	20
Fasi di uno studio clinico sperimentale.....	22
Fase 0 .....	23
Fase I .....	24
Fase II .....	25
Fase III .....	25
Approvazione .....	26
Fase IV .....	27
<b>Progetti e principi fondanti</b> .....	<b>28</b>
La Cochrane Collaboration.....	28
Principi e documentazione.....	29
La Dichiarazione di Helsinki.....	30

La Convenzione di Oviedo .....	31
Le Good Clinical Practice (GCP) .....	31
<b>Contesto di uno studio clinico .....</b>	<b>33</b>
Sicurezza nella sperimentazione .....	34
Consenso informato .....	35
Autorità Regolatoria e Comitati Etici .....	38
Protocollo di uno studio clinico .....	40
<b>Progettazione di uno studio clinico .....</b>	<b>42</b>
Sicurezza .....	43
Eventi avversi e malattia concomitante .....	44
Pazienti .....	46
Rischi e benefici connessi alla partecipazione agli studi clinici .....	46
Comunicazione con il medico generale .....	47
<b>Gestione e requisiti di uno studio clinico .....</b>	<b>49</b>
Meeting di studio .....	49
Gestione dello studio in Italia .....	50
Processo di sottomissione .....	50
Conduzione e requisiti di uno studio clinico .....	56
Investigator brochure .....	56
Attività di start-up dello studio .....	57
Svolgimento dello studio clinico .....	71
Attività di close-out di uno studio clinico .....	79
Definizioni .....	84
<b>Nuovo Regolamento EU CTR 536/2014 .....</b>	<b>88</b>
Clinical Trials Information System (CTIS) .....	88
Singolo dossier di domanda di sperimentazione clinica (CTA) .....	91
Trasparenza e Processo di Redazione .....	94
Lay Protocol-Synopsis (LPS) .....	96
Novità in materia di sicurezza .....	96
Processo di segnalazione di violazioni gravi .....	96
Eventi inaspettati e misure urgenti di sicurezza .....	97
Relazione sulla sicurezza (SUSAR, ASR e cooperazione degli stati membri nella valutazione delle informazioni sulla sicurezza) .....	97
Errori, misuse e abuso di farmaci .....	98
Vantaggi del Nuovo Regolamento .....	99

<b>Conclusioni .....</b>	<b>100</b>
<b>Referenze .....</b>	<b>107</b>
Bibliografia .....	107
Sitografia .....	107
Lista delle figure .....	109

## Introduzione

Fin dai tempi dell'antica Grecia, la parola “*phármakon*” indicava la doppia natura di una sostanza che, da una parte, era capace di curare le malattie e, dall'altra, era nociva o addirittura tossica. Fu nell'anno 460 a.C., che un medico dell'epoca classica ritenuto il fondatore della medicina, Ippocrate di Kos, descrisse con la parola farmaco qualunque preparato in grado di provocare una risposta dell'organismo, cambiandone lo stato esistente. Oggi questa modifica indotta dalla sostanza viene sfruttata per curare, prevenire e diagnosticare le malattie o per comprendere il funzionamento degli esseri viventi, cioè i cosiddetti processi fisiologici.

La ricerca scientifica, nel corso della storia, si è sempre posta l'obiettivo di scoprire medicine maggiormente efficaci e sicure, consentendo quindi il passaggio da antichi miscugli di sostanze naturali a farmaci più all'avanguardia, in grado di fornire cure ancora più innovative. Questo è stato un percorso lungo, che ancora non è finito, segnato da qualche fallimento ma, soprattutto, dal conseguimento di risultati che hanno permesso l'eliminazione di gravi malattie e l'aumento della qualità e della durata della vita dell'uomo.

L'intervento del legislatore ha sempre accompagnato questo lungo percorso, in modo da tutelare la salute dei cittadini, disponendo l'adozione di un complesso sistema di leggi e di linee guida tecnico-scientifiche diventate la base della cosiddetta *scienza regolatoria*, cioè quella scienza che si occupa delle valutazioni di qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale prima di venir registrato presso le autorità competenti e immesso sul mercato.

Ogni preparato farmaceutico, infatti, prima di ottenere l'autorizzazione alla vendita, viene sottoposto ad una lunga serie di studi, svolti in una prima fase in laboratorio (in vitro) e successivamente in vivo, prima su animali (sperimentazione preclinica) e poi sull'uomo (sperimentazioni cliniche di fase I, II, III) in modo da accertarne sicurezza ed efficacia.

Qualunque risultato ottenuto nella fase preclinica, infatti, non può essere traslato ai pazienti senza prima accertarne sicurezza ed efficacia sull'uomo.

Inoltre, anche in ottica di razionalizzazione della spesa pubblica verso trattamenti di provata efficacia e sicurezza, simili prove scientifiche vengono sempre più richieste dai Sistemi Sanitari Nazionali prima di autorizzare l'uso di qualsiasi nuovo farmaco, apparecchiatura medica o procedura chirurgica. Di conseguenza, ogni studio clinico deve essere molto rigoroso e deve rispettare un protocollo ben preciso che contiene tutti i dettagli rilevanti.

Dato che le sperimentazioni sono svolte su un campione limitato di persone rispetto alla totalità della popolazione che farà uso dei medicinali, dopo il loro ingresso sul mercato, i farmaci vengono testati con ulteriori studi, detti di fase IV o *post*



*marketing*, per accertare la presenza di possibili cambiamenti nella loro efficacia o sicurezza.

La procedura descritta interessa l'intero ciclo di vita di un farmaco ed è disciplinato da norme e autorizzazioni emanate dalle Autorità Competenti nazionali degli stati in cui vengono svolte le sperimentazioni cliniche e a cui sono domandate le registrazioni.

Per quanto riguarda l'Italia, è il Ministero della Salute che emette l'autorizzazione per la sperimentazione sugli animali, mentre è l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che la rilascia per la sperimentazione sull'uomo.

Le autorizzazioni alla commercializzazione (Autorizzazione immissione in commercio, AIC) rilasciate da AIFA valgono sul territorio nazionale mentre quelle rilasciate dalla Commissione Europea sono basate sulla valutazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e hanno un carattere vincolante per tutti gli Stati membri. A supporto delle attività di AIFA, del Ministero della Salute e dell'EMA, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) rilascia dei pareri tecnico-scientifici riguardo tutto il processo di sviluppo del prodotto, a partire dagli studi preclinici fino alla messa in commercio: un percorso che richiede un lasso di tempo di circa 10-12 anni e può venire a costare centinaia di milioni di euro.

## Cos'è un farmaco

### Ideazione di un farmaco

Tranne qualche caso isolato di scoperte casuali, di solito un nuovo farmaco nasce dopo aver individuato in modo accurato un possibile "bersaglio farmacologico", cioè un meccanismo o un processo biologico sul quale poter agire per curare o prevenire una patologia.

L'attribuzione delle caratteristiche necessarie per cui una nuova molecola sia considerata attiva è un processo molto complicato, che porta all'ottenimento di una serie di possibili candidati, chiamati "composti guida", cioè dei precursori del futuro principio attivo di un composto farmacologico.

Molto utile è l'approccio sperimentale dato dallo studio della relazione che sussiste tra la struttura tridimensionale di una molecola e la sua attività (relazione struttura-attività, SAR). È quindi possibile ideare nuovi medicinali grazie all'evoluzione delle conoscenze in farmacologia molecolare e alla creazione di simulazioni che rappresentano l'interazione e, quindi, la reciproca influenza che viene a formarsi tra un farmaco e il suo recettore. Tale metodo necessita, dunque, della conoscenza della molecola bersaglio del farmaco che si vuole progettare. Quando questa informazione non è nota o non è sufficiente, ci si può avvalere della progettazione di nuove

molecole sulla base di composti precedentemente approvati per la stessa finalità di cura e dotati di profili di tollerabilità accettabili. Attraverso queste modalità è possibile produrre una serie più o meno numerosa di possibili farmaci “candidati” ottenuti per sintesi chimica.

I medicinali possono avere natura molto diversa. Per esempio, ci sono quelli prodotti tramite biotecnologie (es. gli anticorpi monoclonali), quelli di natura cellulare (es. le cellule modificate geneticamente), i plasma-derivati, i prodotti medicinali immunologici (es. vaccini, allergeni e sieri immuni) ma anche prodotti medicinali a base di erbe o radiofarmaci.

Le espressioni *farmaco*, *medicinale* e *prodotto medicinale* sono state usate nel corso degli anni come sinonimi. Recentemente si è preferito adottare il termine *medicinale*, che è stato impiegato anche nelle direttive comunitarie che regolamentano questo settore. Si intende, quindi, per medicinale:

1. Qualunque sostanza o combinazione di sostanze con proprietà curative o preventive delle patologie umane;
2. Qualunque sostanza o combinazione di sostanze che possa essere impiegata o somministrata all'uomo con l'obiettivo di correggere, modificare o ripristinare le funzioni fisiologiche dell'organismo, esercitando un'attività farmacologica, metabolica o immunologica, oppure in grado di stabilire una diagnosi medica.<sup>(7)</sup>

### Composizione di un farmaco

Qualunque tipo di farmaco è costituito da una combinazione di principi attivi e vari eccipienti.

Il principio attivo è il componente da cui dipende l'azione curativa, cioè il medicinale vero e proprio.

Gli eccipienti sono, invece, degli elementi inattivi del medicinale e sono privi, dunque, di ogni azione farmacologica. La loro presenza definisce la formulazione del prodotto finito e ha diversi obiettivi:

- proteggere il principio attivo da fattori esterni che potrebbero causare un suo deterioramento (caldo, freddo, umidità o altre sostanze chimiche);
- aumentare il volume per consentire la produzione di capsule, compresse o altre forme farmaceutiche di dimensioni tollerabili;
- rendere stabili le soluzioni o le sospensioni evitando la sedimentazione del principio attivo sul fondo della confezione;
- facilitare l'assorbimento del principio attivo nell'organismo;
- rendere il sapore più gradevole.

## Tipi di farmaco

I farmaci vengono distinti in:

1. Galenici: Medicinali preparati in farmacia;
2. Medicinali industriali: medicinali per uso umano preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale.<sup>(8)</sup>

### Medicinali preparati in farmacia (galenici)

I medicinali allestiti in farmacia si possono suddividere in:

- formule magistrali, se preparati seguendo una prescrizione medica rivolta ad uno specifico paziente;
- formule officinali, se preparati in accordo alle linee guida della Farmacopea europea o della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e pensati per essere rilasciati direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia.

In base alla tipologia di sostanze presenti all'interno della formulazione, le formule officinali, così come i medicinali di origine industriale, vengono dispensate senza ricetta medica, con ricetta medica ripetibile, con ricetta medica non ripetibile o con ricetta medica speciale.

Il farmacista che ha intenzione di produrre nella propria farmacia galenici magistrali o officinali deve seguire quanto previsto dalle Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia (N.B.P.). Infatti, la produzione deve avvenire tramite procedure ben definite, che escludono ogni possibilità di errore e che assicurano il rispetto dei requisiti di garanzia e omogeneità.

### Medicinali di origine industriale

Di solito hanno una propria denominazione, che può essere:

- un nome nuovo, inventato, che non può essere confuso con la denominazione comune;
- una denominazione scientifica seguita da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, quindi del responsabile della commercializzazione del farmaco.

L'azienda titolare dell'invenzione di un nuovo farmaco ha interesse a richiedere il brevetto del principio attivo fin dalla sua scoperta. Il brevetto, infatti, costituisce lo strumento giuridico che conferisce all'azienda il diritto esclusivo di sfruttamento di un'invenzione in un determinato territorio. Dunque, solo il proprietario del brevetto ha facoltà di produrre, vendere e sfruttare l'invenzione brevettata. Per quanto riguarda i farmaci, la protezione brevettuale dura 20 anni.

Rimane comunque valido che, per un medicinale di origine industriale, l'immissione in commercio deve essere autorizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) o dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).

### Medicinali equivalenti

Fanno parte dei medicinali industriali anche i medicinali equivalenti. Un medicinale equivalente, precedentemente denominato *generico*, è definito secondo la legge in vigore (D.Lgs. 219/2006) come un farmaco che abbia, rispetto al medicinale di riferimento di cui è scaduto il brevetto, la stessa composizione quantitativa e qualitativa delle sostanze attive, la stessa formulazione farmaceutica ed un'appropriata bioequivalenza provata con studi di biodisponibilità.<sup>(9)</sup>

Il farmaco generico è, pertanto, un farmaco equivalente a quello originale non più coperto da brevetto (*originator*), che può essere prodotto e commercializzato anche da altre aziende, e per il quale sia stata dimostrata sperimentalmente l'equivalenza terapeutica con il medicinale da cui origina. Non necessariamente i due farmaci devono mantenere la stessa composizione in eccipienti né lo stesso processo di produzione.

Gli studi di bioequivalenza hanno l'obiettivo di mettere a confronto la biodisponibilità dei due prodotti, cioè la quantità di principio attivo che arriva nel circolo sanguigno dopo la loro somministrazione e la velocità con cui ciò avviene.

Due prodotti si definiscono bioequivalenti dal punto di vista terapeutico se, a parità di dose, le loro concentrazioni nel sangue, nell'intervallo di tempo considerato, sono talmente simili da rendere poco probabile qualunque differenza rilevante in termini di efficacia e sicurezza.

Ovviamente, i medicinali generici sono sottoposti agli stessi controlli e alle stesse procedure di registrazione e di vigilanza che l'AIFA riserva a tutte gli altri farmaci in commercio.

La scadenza della copertura brevettale permette, inoltre, di risparmiare sul prezzo di vendita al pubblico. Dato che il principio attivo è già noto, non è necessario ripetere gli studi di sicurezza ed efficacia precedentemente eseguiti dal produttore del farmaco originale, per tanto il loro prezzo deve essere, per legge, inferiore almeno del 20% di quello di partenza.

I medicinali equivalenti costituiscono uno strumento essenziale per contenere i costi sanitari, per consentire l'accesso al maggior numero di persone alle cure costose e per liberare le risorse necessarie per promuovere la ricerca di cure innovative.

Tale riduzione di prezzo non grava, ovviamente, sulla qualità dei controlli e della produzione del medicinale ma, piuttosto, sui costi di marketing e di ricerca e sviluppo.

## Farmaci orfani

Il farmaco orfano è un prodotto destinato alla cura delle malattie rare, cioè di quelle patologie che colpiscono meno di 5 individui ogni 10.000.

Questi farmaci vengono definiti orfani perché, pur rispondendo ad un bisogno di salute pubblica, non hanno un mercato sufficientemente ampio per ripagare le spese del loro sviluppo.

Per stimolare la ricerca e lo sviluppo nel settore dei farmaci orfani, le autorità sanitarie nazionali di tutto il mondo hanno adottato politiche di incentivi per le industrie farmaceutiche, in modo da non escludere questi pazienti dal progresso della scienza e delle terapie.

## Caratteristiche di un farmaco

Grazie al progredire della ricerca in campo scientifico-tecnologico, la maggior parte dei farmaci viene, ormai, progettata in base alla patologia precisa da trattare. Fondamentale, infatti, è l'identificazione delle alterazioni biochimiche e cellulari provocate dalla patologia: a questo punto, si possono progettare sostanze in grado di prevenire o correggere in modo specifico tali alterazioni, grazie all'interazione di tali molecole con particolari siti nell'organismo. Quando un nuovo composto dimostra caratteristiche promettenti, la sua struttura viene di norma modificata diverse volte, al fine di:

- Perfezionare la sua capacità di indirizzarsi con precisione verso la sede prevista (selettività);
- Formare un legame permanente nella sede appropriata (affinità);
- Ottimizzarne la concentrazione e quindi la potenza, cioè l'efficacia sia in ambito clinico che in ambito sperimentale;
- Migliorarne la sicurezza e ridurne, quindi, gli effetti collaterali.<sup>(10)</sup>

Anche la determinazione della modalità di assorbimento tramite la parete intestinale e della stabilità nei tessuti e nei liquidi corporei sono fattori che vengono tenuti in considerazione: tali fattori, infatti, comprendono la farmacocinetica e la farmacodinamica, cioè rispettivamente il modo in cui l'organismo reagisce al farmaco e il modo in cui il farmaco agisce sull'organismo.

Idealmente, dunque, un farmaco dovrebbe essere:

- Altamente selettivo per la sua sede di destinazione, incidendo in misura minima o nulla sugli altri sistemi organici e producendo, quindi, effetti collaterali blandi o addirittura assenti;

- Molto potente ed efficace, in modo da poterne usare dosi basse anche per disturbi difficili da trattare;
- Efficace quando assunto per bocca e, dunque, ben assorbito dall'apparato digerente, in modo da avere una buona praticità d'uso;
- Ragionevolmente stabile nei tessuti e nei liquidi corporei per poterne risultare sufficiente, idealmente, una sola dose al giorno (per disturbi che necessitano solo di un trattamento breve, invece, risultano preferibili farmaci con una durata d'azione minore).<sup>(11)</sup>

Durante tutto il processo di sviluppo di un farmaco si definiscono le dosi medie o abituali, tuttavia, è molto soggettiva la sensibilità ad un medicinale. Molteplici fattori, infatti, intervengono nel meccanismo di risposta e solo alcuni esempi sono l'età, il peso, l'assetto genetico e la presenza di altre patologie. Tutti questi fattori devono essere presi in considerazione dal medico quando stabilisce la dose di un farmaco per un determinato paziente.

## Ricerca e sviluppo di un farmaco

Il processo che porta alla produzione di un nuovo farmaco è molto lungo e richiede un'elevata disponibilità di risorse. In media, infatti, sono tra 5.000 e 10.000 le sostanze sottoposte a screening per scoprire una nuova molecola organica in grado di trattare o curare una malattia. Ci vogliono all'incirca tra i 10 e i 15 anni per il suo sviluppo e i costi possono superare il miliardo di dollari.

La prima fase di ricerca può durare dai 3 ai 5 anni e le aziende puntano ad identificare molecole con importanti potenziali terapeutici e ad investire in aziende collaboratrici che abbiano conoscenze e tecnologie promettenti per lo sviluppo di quel determinato tipo di farmaco.

Dopo accurate considerazioni sulla brevettabilità della molecola stessa e sulle sue possibili applicazioni, solo le molecole che mostrano un potenziale particolarmente interessante vengono sottoposte ai successivi studi preclinici. Specifica attenzione è posta ai controlli chimici e di produzione (CMC) per assicurare che il processo di sviluppo rientri negli standard previsti di elevata qualità.<sup>(12)</sup>

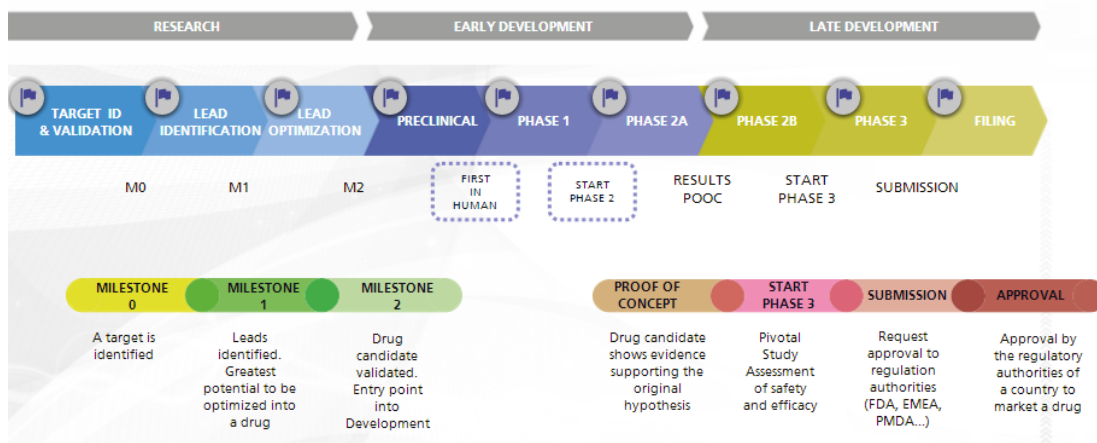


Figura 1 - Processo completo di sviluppo di un farmaco

### Studi Preclinici

Prima che si possa fornire ai pazienti una nuova terapia, le ipotesi scientifiche che hanno portato alla progettazione del nuovo medicinale devono essere dimostrate in modalità controllate e simulate in laboratorio. Si deve condurre, cioè, una vasta ricerca preclinica per ottenere risultati che provino la potenziale efficacia della nuova cura nei confronti della malattia.

Dopo l'identificazione e la progettazione della molecola, si procede con lo studio del farmaco su cellule e successivamente su cavie da laboratorio.

Inizialmente vengono condotti studi *in vitro* per comprendere le caratteristiche della sostanza da cui si pensa di poter ricavare un farmaco. In laboratori altamente specializzati la sostanza viene sottoposta a numerosi test e saggi in presenza o meno di cellule. Tra i possibili esperimenti, si conducono prove sulla stabilità chimica della molecola e studi tecnici per definire la miglior formulazione e il miglior dosaggio per iniziare la sperimentazione sull'uomo.<sup>(13)</sup>

Soltanto dopo che si è dimostrato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici si può procedere con la sperimentazione sugli animali.

Gli studi *in vivo* hanno come obiettivo la conferma che la sostanza in studio riesca a dimostrare, in specifici modelli animali di malattie umane, la stessa efficacia che aveva precedentemente dimostrato *in vitro*.

Questa fase di sperimentazione è molto utile per capire come agisce la molecola su un organismo vivente complesso. Il medicinale viene inizialmente prodotto su scala pilota seguendo sempre gli standard delle buone pratiche di laboratorio (Good Laboratory Practice, GLP).

Gli studi preclinici forniscono dati sul meccanismo d'azione di un farmaco e sulla sua efficacia, valutano la sicurezza del composto (tossicità), la sua farmacocinetica (PK) e il comportamento che mostra in seguito alla sua somministrazione in termini ADME, cioè di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione.

### Principio delle 3R

Negli ultimi anni si sta cercando di contenere il più possibile la sperimentazione animale.

Con questo scopo, nel 1959, Rex Burch e William Russell, due accademici britannici membri della Universities Federation of Animal Welfare (UFAW), proposero un principio, detto *Principio delle 3R*, che potesse guidare i ricercatori verso una modalità di sperimentazione più attenta alla sofferenza animale.

Dal punto di vista giuridico, il Principio delle 3R si trova alla base della legislazione europea riguardante la protezione degli animali coinvolti nella sperimentazione scientifica.



Figura 2 - Logo del Centro delle 3R

Esso fa riferimento a tre concetti cardine:

- Replacement → Sostituzione

I ricercatori devono impegnarsi, quando possibile, a sostituire i modelli animali con modelli alternativi nei propri esperimenti.

Essi includono tessuti ingegnerizzati, organoidi, organ-on-a-chip, modelli in silico e modelli computazionali.



- Refinement → Affinamento

Quando risulta necessario il loro utilizzo, le condizioni di allevamento degli animali devono essere tali da garantire il loro benessere psicofisico.

Durante ogni fase di sperimentazione, si deve cercare di ridurre al minimo l'uso di procedure invasive o dolorose e, quando possibile, di utilizzare analgesici e anestetici.

Inoltre, i ricercatori sono tenuti a valutare attentamente la scelta della specie animale da impiegare nelle ricerche. La legge, infatti, indica che a parità di possibili risultati debba essere utilizzata la specie a minore sviluppo neurologico (encefalizzazione).

È nell'interesse di tutti applicare il principio di refinement, in quanto stress e disagio possono portare a influenze negative sui risultati della ricerca.

- Reduction → Riduzione

I ricercatori devono progettare le ricerche in modo da coinvolgere il minor numero di animali possibile. Per fare ciò, si sfruttano la raccolta di quante più informazioni possibili da ogni singolo animale e le conoscenze avanzate in ambito statistico.

Lo svolgimento degli studi preclinici dura in media tre-cinque anni (a volte può essere anche molto maggiore) e durante questa fase molti farmaci vengono scartati per inefficacia o per eccessiva tossicità. Infatti, meno del 50% delle molecole testate in questi studi passa alla sperimentazione sull'uomo.

Se un farmaco si dimostra promettente anche dopo aver condotto tutti gli studi preclinici, si procede con la sperimentazione sull'uomo, che prevede l'organizzazione di un vero e proprio studio clinico (trial clinico).

Questi trial possono essere condotti solamente dopo che siano state raccolte sufficienti informazioni sulle caratteristiche del prodotto e sulla sua sicurezza preclinica, ed esclusivamente in seguito all'ottenimento di un parere favorevole da parte di un comitato etico che garantisca per lo staff medico che seguirà e condurrà lo studio.<sup>(14)</sup>

## Studi Clinici

Il termine *trial clinico* definisce uno studio clinico *farmacologico*, *biomedico* o *salute-correlato* sull'uomo, che segue dei protocolli ben predefiniti per il suo svolgimento. L'obiettivo è quello di verificare che una nuova terapia riesca ad essere sicura, efficace e migliore di quella tradizionalmente somministrata.

Il trial clinico è parte della cosiddetta medicina basata sull'evidenza (Evidence Based Medicine, EBM), perché utilizza modalità organizzate e scientifiche tali da poter ottenere le migliori prove possibili sui vantaggi e sugli svantaggi dei diversi trattamenti a confronto. Senza i trial clinici, il progresso nella lotta contro le patologie sarebbe bloccato.

Per sperimentazioni cliniche si intendono gli studi eseguiti sul genere umano: questi studi, infatti, sono condotti generalmente su soggetti umani volontari per dare risposta ad alcuni quesiti scientifici. Le conoscenze in medicina, infatti, si costruiscono con un processo step by step: prima di introdurre un trattamento (ad esempio un farmaco, un vaccino, un dispositivo, un tipo di chirurgia o di assistenza medica), o di raccomandarne l'uso nella pratica clinica, bisogna dimostrare che questo sia sicuro ed efficace e che il rapporto tra il rischio legato al nuovo trattamento e il potenziale beneficio che se ne trarrebbe dal suo utilizzo sia favorevole.

Gli studi clinici, dunque, hanno l'obiettivo di stabilire se e quanto una nuova procedura diagnostica o terapeutica sia migliore rispetto a quelle già correntemente utilizzate.<sup>(15)</sup>

La sperimentazione clinica è, quindi, una delle tappe finali della lunga procedura di sviluppo di un nuovo farmaco, che inizia in laboratorio, continua attraverso le prove precliniche sugli animali e successivamente, quando il farmaco dimostra sicurezza ed efficacia, prosegue con la fase clinica.

Gli studi clinici consentono ai ricercatori di determinare il corretto dosaggio e il metodo di somministrazione più adeguato e permettono di confermarne l'efficacia e di individuarne eventuali effetti indesiderati. Inoltre, gli studi clinici forniscono spesso informazioni importanti per chiarire i meccanismi biologici di una patologia.

Gli studi clinici rappresentano uno strumento fondamentale per il progresso scientifico, ma purtroppo attualmente vengono ancora trascurati.

Ogni anno vengono condotti migliaia di studi clinici in tutto il mondo che possono avere luogo in diverse sedi, tra cui università, ospedali, cliniche, studi medici privati e siti di ricerca clinica professionali.

All'inizio del 2021 si contavano oltre 374.000 studi registrati su *ClinicalTrials.gov*, un database di studi clinici della U.S. National Library of Medicine che raccoglie tutti gli studi finanziati sia privatamente che pubblicamente condotti in tutto il mondo. In genere, diverse migliaia di pazienti partecipano in modo volontario agli studi clinici per ogni nuovo farmaco prima che esso diventi disponibile per il pubblico.

## Studi Clinici

### Storia

I trial clinici furono introdotti per la prima volta nel *Canone della Medicina* del 1025 da Avicenna. Egli presentò le regole per l'uso sperimentale e per i test di farmaci, redigendo una guida precisa per la sperimentazione, trattando sia ciò che riguarda il processo della scoperta e sia le prove di efficacia di farmaci e sostanze chimiche. Ancora oggi questi principi formano la base dei trial clinici moderni.

Un farmaco, infatti, deve:

1. Essere privo di qualsiasi componente estranea;
2. Essere usato per una malattia semplice e non per una composita;
3. Essere testato con tipi contrari di malattia;
4. Avere una qualità che corrisponde alla forza della malattia;
5. Avere un tempo di azione ben osservato, così da non confondere l'essenziale con l'accidentale;
6. Avere un effetto con cadenza costante o, se ciò non avviene, considerato come un effetto accidentale;
7. Essere testato su un corpo umano tramite un esperimento: testare un farmaco su un animale diverso potrebbe, infatti, non dimostrare niente circa il suo effetto sull'uomo.<sup>(16)</sup>

Uno dei trial clinici più famosi fu quello di James Lind nel 1747, in cui dimostrò che l'acido ascorbico riesce a curare lo scorbuto. Egli comparò, infatti, gli effetti di varie sostanze acide, tutte varianti dell'aceto di sidro, in un gruppo di marinai malati e scoprì che le persone a cui venivano somministrati arance e limoni riportavano un'evidente guarigione dallo scorbuto dopo sei giorni.

Frederick Akbar Mahomed, durante il suo lavoro al *Guy's Hospital* di Londra, diede contributi fondamentali allo sviluppo dei trial clinici dettagliando tutti i suoi studi. Egli fondò la *The Collective Investigation Record for the British Medical Association*, un'organizzazione con cui raccolse tutti i dati forniti da altri medici praticanti al di fuori dell'ambiente ospedaliero e per questo viene considerato il precursore dei moderni trial collaborativi.

Agli inizi degli anni '80 si iniziò a pensare di armonizzare i protocolli clinici tra i vari stati dell'Unione Europea. Nello stesso periodo, la coordinazione tra Europa, Giappone e USA portò alla finalizzazione di un'iniziativa di regolazione dell'industria per l'armonizzazione internazionale chiamata, successivamente, "*Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (ICH)*".<sup>(17)</sup>

Attualmente la maggior parte dei trial clinici segue le linee guida ICH, che sono pensate per assicurare che farmaci di buona qualità, sicurezza ed efficacia siano

sviluppati e registrati nel modo più efficiente possibile e con il miglior rapporto costo-efficacia. Vengono ricercate queste qualità nell'interesse del consumatore e della salute pubblica per prevenire lo sviluppo di studi doppi e non necessari su soggetti umani e per minimizzare l'uso dei test su animali, senza compromettere requisiti di sicurezza ed efficacia e i doveri di regolamentazione.

## Classificazione

Esistono diverse categorie di studi clinici, suddivisi in base ai diversi parametri che vengono presi in considerazione.

### Classificazione metodologica

Gli studi clinici vengono classificati in base alla metodologia sperimentale utilizzata in:

- Studi **osservazionali**:
  - Analitici o eziologici: per analizzare le associazioni tra i fattori di rischio (determinanti) o tra i fattori protettivi e la patologia in studio. Si suddividono a loro volta in:
    - Studi longitudinali: studi di coorte, suddivisi in prospettici e retrospettivi (studi a coorte storica) e studi caso-controllo (solo retrospettivi);
    - Studi trasversali (studi di prevalenza);
  - Studi di correlazione geografica o temporale;
- Studi **sperimentali**: quelli di intervento che servono a valutare gli effetti di un nuovo trattamento su un gruppo di soggetti.<sup>(18)</sup>

### Classificazione temporale

Classificati in base all'intervallo temporale scelto in:

- Studio **longitudinale**: si effettua con dati ricavati nel tempo e può essere:
  - Retrospettivo: viene effettuato solo con dati del passato;
  - Prospettico: inizialmente si raccolgono i dati riferiti al momento corrente e poi se ne segue l'evoluzione nel tempo;
- Studio **trasversale**: si realizza con dati ottenuti in un momento preciso.

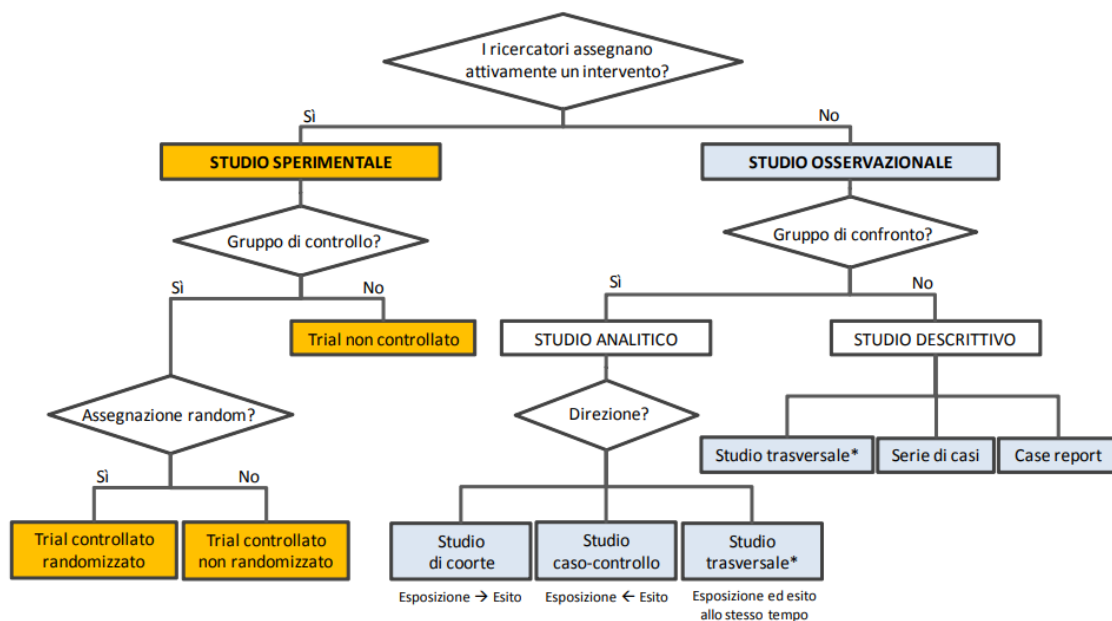
### Classificazione a seconda del gruppo studiato

- Studio di **correlazione** o ecologico: l'unità studiata è la popolazione;
- **Case Report**: le unità di studio sono gli individui.

### Classificazione a seconda dello scopo

Il National Institutes of Health suddivide i trial in 6 differenti tipi di studio:

- Trial **preventivi**: servono per individuare il miglior modo per prevenire una malattia in persone che non l'hanno mai sviluppata (prevenzione primaria). In questi studi sono valutati medicinali, vaccini, minerali, vitamine o modifiche nelle abitudini di vita;
- Trial di **screening**: studiano le metodiche di diagnosi precoce della patologia in soggetti a rischio che non ne manifestano i sintomi (prevenzione secondaria);
- Trial **diagnostici**: sono condotti per trovare i migliori test o le migliori procedure per diagnosticare una particolare malattia o condizione;
- Trial **terapeutici**: servono per testare nuovi trattamenti sperimentali, combinazioni di farmaci e approcci di terapia chirurgica o radiante;
- Trial sulla **qualità della vita**: detti anche Supportive Care Trials, indagano come migliorare il comfort e la qualità di vita per individui affetti da una malattia cronica;
- Trial ad **uso compassionevole**: sono usati per fornire terapie sperimentali prima che ottengano l'approvazione finale dell'autorità regolatoria. Sono rivolti ai pazienti per cui le altre terapie sono risultate fallimentari. Normalmente deve essere comunque concessa l'approvazione di FDA caso per caso, mentre in Italia sono regolamentati da un decreto ministeriale.<sup>(1)</sup>



\*descrittivo o analitico a seconda del metodo di analisi dei dati

Figura 3 - Suddivisione delle tipologie di studi clinici

## Studi osservazionali

Uno studio osservazionale serve per dimostrare i possibili effetti che provocano i vari fattori di rischio o le condizioni protettive, su un gruppo di persone, osservando gli eventi che accadono senza alcun tipo di intervento da parte dello sperimentatore. Sono molto utili principalmente per determinare quali siano le cause e le conseguenze delle patologie, per identificare i fattori che ne alterano l'andamento e per valutare l'impatto delle malattie o di particolari condizioni sulla qualità della vita. I ricercatori osservano, quindi, i soggetti ed effettuano misurazioni ma non intervengono attivamente nell'esperimento.

### *Studi osservazionali analitici o eziologici*

#### Studi osservazionali longitudinali

Uno studio osservazionale longitudinale è uno studio che effettua ripetute osservazioni dello stesso fenomeno in un periodo di tempo prolungato, solitamente per decenni. In medicina è usato per indagare i fattori di rischio di particolari malattie. Tra gli studi osservazionali longitudinali sono compresi gli studi di coorte e gli studi caso-controllo.

#### Studi di coorte

Uno studio di coorte, o *cohort study* o *panel study*, studia ad intervalli di tempo regolari una coorte, cioè un gruppo di persone che mostra una caratteristica comune o che sperimenta un determinato evento in un periodo di tempo selezionato.

Questa tipologia di studio permette, quindi, di determinare i possibili fattori di rischio per una popolazione e di seguirne il follow-up.

Si procede con il confronto della diversa incidenza di un determinato fenomeno tra il gruppo esposto al fattore di rischio e il gruppo di comparazione, cioè quello non esposto al fenomeno.

Il gruppo di comparazione può essere la popolazione generale dal quale il gruppo di coorte è stato estrapolato oppure un'altra coorte di persone che abbiano avuto solo una piccola o nessuna esposizione al fenomeno in studio.

La popolazione che presenta il fattore di rischio per la patologia o per il determinato evento è, quindi, seguita nel tempo per osservare l'eventuale insorgenza della patologia o fenomeno.

Per ogni paziente è nota l'informazione sullo stato di esposizione durante tutto il periodo di follow up: da questa è possibile calcolare il tasso d'incidenza.

Gli studi di coorte sono utili quando serve conoscere il tasso d'incidenza di eventi avversi o dell'*incidenza di una malattia (I.M.)*.

$$I.M. = \left( \frac{\text{nuovi casi di malattia in popolazione esposta}}{\text{nuovi casi di malattia in popolazione esposta} + \text{popolazione a rischio nel periodo}} \right)$$

Gli studi di coorte vengono anche utilizzati per esaminare i problemi di sicurezza in popolazioni speciali come gli anziani, i bambini, i pazienti con condizioni co-morbide e nelle donne incinte.

Essi rappresentano lo studio analitico più potente per valutare i fattori di rischio e, insieme agli studi caso-controllo, sono considerati uno dei metodi osservazionali più utili e idonei per indagare il rapporto causa-effetto di un determinato fenomeno.

Gli studi di coorte hanno, però, lo svantaggio di essere di lunga durata, difficili e costosi. Non sono inoltre adatti per le malattie rare a causa della piccola numerosità del campione disponibile.<sup>(19)</sup>

Gli studi di coorte possono dividersi ulteriormente in prospettici e retrospettivi.

Quelli prospettici si effettuano osservando nel tempo una popolazione selezionata per valutare l'incidenza di un particolare evento.

Quelli retrospettivi, invece, sono condotti utilizzando documentazione raccolta nel passato e, quindi, già prodotta prima dell'inizio dello studio. Si tratta, dunque, di una ricerca d'archivio e di osservazioni eseguite per un certo periodo di tempo su persone di cui si è già a conoscenza di un'eventuale esposizione avvenuta in passato.

#### Studi caso-controllo

Uno studio caso-controllo è utile per identificare i fattori che possono contribuire ad una determinata condizione medica. Si confronta un gruppo di persone avente una certa patologia con un gruppo simile ma privo della stessa malattia e si valuta la presenza di esposizioni o di fattori di rischio. Si parte quindi dall'esito, malattia o esposizione, e si valuta se c'è una differente incidenza di una determinata caratteristica (eziologia) fra casi e controlli.

Questa tipologia di studi è relativamente poco costosa e viene usata frequentemente per studi epidemiologici.

Si tratta, quindi, di studi retrospettivi, in quanto l'esposizione non può non precedere lo studio. Questo tipo di studio può correlare, però, solo l'associazione ma non la causalità. Mancano, infatti, quasi sempre dati certi sull'esposizione, dal momento che si riferisce a eventi del passato.

Inoltre, tra i limiti è necessario ricordare la presenza di molte possibili distorsioni nella scelta dei casi e dei controlli, negli atteggiamenti diversi degli osservatori e nell'interpretazione dei dati.

Gli studi caso-controllo sono particolarmente utili, per esempio, quando si vuole indagare se c'è una correlazione tra un farmaco e uno specifico evento avverso raro, oppure tra un fattore di rischio e un evento avverso. In condizioni specifiche, uno studio caso-controllo può fornire il tasso d'incidenza assoluto di un determinato evento. Se vengono individuati tutti i casi di interesse nel campione analizzato (o comunque una frazione ben definita) e se è nota la frazione dei controlli proveniente dalla popolazione d'origine, si può calcolare il tasso d'incidenza.

	<b>casi malati</b>	<b>controlli non malati</b>
<b>esposti</b>	a	b
<b>non esposti</b>	c	d
<b>totali</b>	a + c	b + d

#### Studi osservazionali trasversali o *cross sectional*

Uno studio osservazionale trasversale, denominato anche *cross-sectional* o di prevalenza, si basa sull'osservazione di un evento clinico o di un fenomeno in un determinato lasso di tempo breve. Viene utilizzato per studiare la prevalenza istantanea di una patologia oppure per misurare l'associazione che intercorre tra un fattore di rischio di una malattia o di una condizione e la malattia o condizione stessa.

I risultati, dunque la *prevalenza di una malattia (P.M.)*, possono variare tra 0 e 1 oppure in percentuale tra 0% e 100%.

La prevalenza è, infatti, il rapporto tra il numero dei casi con una determinata patologia, in quel preciso momento scelto, e il numero di componenti della popolazione in esame. Gli studi trasversali possono, quindi, essere pensati come un'istantanea di una patologia in una specifica popolazione e in un particolare momento.

$$P. di M. = \left( \frac{N. di eventi sanitari in un determinato istante}{N. di eventi sanitari nel det. istante + persone a rischio nel det. istante} \right)$$

Questi studi permettono di ottenere risultati immediati e sono economicamente vantaggiosi, in quanto non richiedono l'impiego per lunghi periodi di risorse, tempo e personale.

D'altro canto, però, non permettono di calcolare misure di incidenza né di correlare con sicurezza un fattore di rischio ad una malattia, in quanto non consentono di verificare con certezza con quale particolare fattore di rischio il paziente sia venuto in contatto. Analizzano, quindi, solo l'associazione tra una patologia e un fattore causale.

Inoltre, gli studi trasversali possono essere:

- **Descrittivi:** si cerca la prevalenza di una malattia nel tempo. Gli studi trasversali congelano, quindi, un momento specifico nel tempo e mirano a trovare lo stesso tipo di rapporti che possono essere visualizzati con gli studi di coorte, ma a costi molto minori.
- **Analitici:** si osserva uno specifico gruppo per vedere se una sostanza o una determinata attività siano correlate agli eventi da investigare.



L'analisi trasversale, in generale, studia la relazione che intercorre tra differenti variabili in un determinato momento.

#### *Studi di correlazione geografica o temporale*

Questi studi sono quasi sempre dedicati a studiare l'incidenza di mortalità di una certa malattia in due o più territori, mettendo in rapporto la mortalità con la diversa esposizione o la diversa distribuzione di uno o più fattori di rischio.

I limiti di questi studi sono lo scarso controllo della qualità dei dati, in quanto ci si basa su statistiche correnti in cui i dati sono stati rilevati da altri osservatori per altri scopi e la presenza di numerosi fattori confondenti e distorsioni.

#### *Studi sperimentali*

Questa tipologia di studi è utilizzata prevalentemente per valutare l'efficacia e la sicurezza di nuove terapie. Lo sperimentatore introduce nello studio un nuovo fattore, per esempio un farmaco o un trattamento, e ne studia l'effetto sulla popolazione osservata in un determinato contesto controllato.

Per determinare che il cambiamento osservato sia effettivamente attribuibile al nuovo trattamento, e non al caso o ad un altro intervento concomitante, è necessario condurre degli studi che prevedano un adeguato numero di soggetti e la presenza di un trattamento di confronto e di determinati procedimenti per evitare di confondere i risultati.

La semplice osservazione di uno o di pochi casi non è sufficiente per documentare che un trattamento sia migliore di un altro: per avere delle risposte certe bisogna accumulare una serie di prove che derivano dalle ricerche scientifiche e che permettono di dare un giudizio basato su esperienze ripetibili e verificabili.

## Studi clinici sperimentali

Fino ad ora, gli studi clinici rappresentano l'unico metodo provato per stabilire se effettivamente un trattamento si possa considerare efficace, se è da preferire ad un altro e quali possano essere i suoi eventuali effetti collaterali.

Prima dell'inizio di uno studio clinico bisogna assicurare che:

- il miglior trattamento disponibile per la stessa patologia non sia soddisfacente;
- ci sia il ragionevole dubbio che il nuovo trattamento sia meglio del precedente;
- le caratteristiche dello studio clinico (il cosiddetto disegno di studio) siano adeguate a rispondere ai quesiti in questione.

Per determinare se il nuovo farmaco (o trattamento) è vantaggioso, gli aspetti cruciali da valutare sono:

- la sicurezza, e quindi l'assenza di possibili effetti collaterali o di danni intollerabili;
- l'efficacia, dunque la capacità del farmaco di produrre il beneficio voluto.

In aggiunta a questi aspetti fondamentali, bisogna poi analizzare anche i costi e l'impatto che il nuovo trattamento avrebbe sulla qualità della vita dei pazienti.

I quesiti a cui uno studio clinico deve rispondere sono molto variegati. A volte non si vuole testare un nuovo farmaco, ma verificare se diversi tempi o modalità di somministrazione di un farmaco già esistente possano essere migliori di quelli solitamente utilizzati. In altri casi si può voler valutare un cambiamento nello stile di vita (come una certa tipologia di dieta o uno specifico programma di attività fisica) o un protocollo per lo screening precoce di una patologia (tipicamente oncologico). Altri tipi di sperimentazioni cliniche possono confrontare l'affidabilità di diverse apparecchiature diagnostiche o i metodi di follow-up, cioè i controlli successivi alla fine di un trattamento.

In base alla domanda a cui lo studio intende rispondere, i soggetti volontari coinvolti avranno determinate caratteristiche, come uno stato di ottima salute (soggetti chiamati *volontari sani*) o una specifica patologia.

I volontari sani sono coinvolti in particolare nella prima fase della sperimentazione di un farmaco, dove si valuta la sua eventuale tossicità e si ricerca la massima dose tollerata. Nel caso di studi riguardo farmaci oncologici, invece, già dalla prima fase vengono coinvolti pazienti al posto dei volontari sani, poiché i farmaci potrebbero avere un effetto tossico importante e non sarebbe etico somministrarli a qualcuno che sicuramente non ne trarrebbe nessun vantaggio.<sup>(20)</sup>

## Caratteristiche di uno studio clinico sperimentale

Perché uno studio clinico possa essere considerato affidabile, questo deve essere:

- etico, cioè deve servire a migliorare e innovare;
- indipendente, cioè deve rispondere solo agli interessi dei cittadini e dei pazienti e non agli interessi commerciali, accademici o carrieristici;
- trasparente, per cui i risultati della ricerca devono essere resi pubblici e accessibili;
- approvato, da un comitato etico e dal soggetto partecipante, che deve essere informato in modo adeguato e firmare un consenso informato.

Nella pratica, affinché anche i risultati possano essere considerati affidabili, uno studio clinico deve essere:

- Controllato

Uno studio viene detto *controllato* quando l'andamento clinico del gruppo di soggetti che riceve il nuovo farmaco viene paragonato, cioè controllato, a quello di un gruppo di confronto che riceve la miglior terapia disponibile (detta *confronto attivo*) avente un profilo di efficacia e sicurezza ben conosciuto, come stabilito dalla *World Medical Association* nella revisione della Dichiarazione di Helsinki del 2000 a Edimburgo.

Solo nel caso in cui non esistano confronti attivi per una determinata patologia, il controllo può avvenire tramite un *placebo*, cioè somministrando una sostanza inattiva, non tossica, identica al farmaco che si sta indagando e fornita nella stessa forma e negli stessi modi della sostanza attiva in studio.

È stato stabilito, quindi, che nel caso in cui una qualunque terapia esistente sia senza alcun dubbio superiore al non dare alcun farmaco, cioè a somministrare il placebo, il trattamento di confronto deve essere lo standard di cura.

L'uso dei comparatori attivi è utile per confrontare non solo l'efficacia relativa all'endpoint scelto, ma anche la sicurezza, gli effetti avversi e la facilità del metodo di somministrazione. Anche nel caso di somministrazione di un placebo i pazienti possono sviluppare effetti benefici (*effetto placebo*) o effetti avversi (*effetto nocebo*).

I due gruppi di studio devono essere trattati esattamente nello stesso modo e i pazienti devono essere sottoposti agli stessi esami, procedure e controlli.

Questa modalità controllata permette di assicurare che nei due gruppi le variabili in gioco siano perfettamente uguali, tranne che per il trattamento da studiare, e consente, quindi, di stabilire con una minore probabilità di errore se gli effetti, sia positivi che negativi, osservati nel corso dello studio, siano attribuibili o meno al nuovo farmaco.

- Randomizzato

Uno studio è detto *randomizzato* se i partecipanti vengono assegnati in modo del tutto casuale al gruppo con il farmaco da testare o al gruppo di controllo. È

fondamentale che la distribuzione dei soggetti nei due differenti gruppi sia casuale, in maniera tale che non si possano produrre interferenze sui risultati. L'obiettivo della randomizzazione, infatti, è proprio quello di ottenere gruppi di pazienti omogenei eliminando i bias e le interferenze relative alla selezione del trattamento.

- Mascherato

Per evitare qualsiasi interferenza, in un trial clinico randomizzato la condizione ideale sarebbe che il paziente non sappia quale farmaco stia assumendo, che il medico non sia a conoscenza di quale trattamento stia somministrando e che coloro che analizzano i dati non sappiano in quale gruppo di trattamento siano i relativi soggetti.

In base a quante di queste tre posizioni vengono rispettate, ci si riferisce alla condizione di *cieco*, *doppio cieco* o *triplo cieco*.

Con questa procedura si vuole sia evitare che il soggetto venga influenzato dalla consapevolezza di star ricevendo una determinata terapia, e sia garantire l'imparzialità dello sperimentatore nel valutare gli effetti della terapia in studio.

Uno studio rigoroso, dunque, è almeno in doppio cieco, randomizzato e controllato.

Infine, i risultati di uno studio clinico sono ancora più rilevanti e attendibili se la ricerca è:

- indipendente, cioè sostenuta da un finanziamento pubblico o privato senza conflitti di interessi. Può essere svolta presso ospedali, università e centri di ricerca ma è fondamentale che i medici e i ricercatori responsabili dello studio dichiarino di non avere conflitti di interesse, o che, se presenti, siano tenuti in considerazione nella progettazione e nella valutazione dello studio;
- multicentrica, cioè condotta in diversi centri clinici o laboratori, in modo da dimostrare che i risultati siano riproducibili sia in diversi contesti e sia da diverse persone;
- internazionale, condotta, quindi, in centri collocati in Paesi diversi, per garantire l'attendibilità degli effetti osservati in soggetti appartenenti a popolazioni con caratteristiche diverse;
- condotta su grandi numeri, perché il valore statistico dei risultati è rinforzato dalla numerosità del campione;
- pubblicata su riviste mediche prestigiose, per confermare che i risultati ottenuti siano stati valutati e approvati da esperti autorevoli.

## Fasi di uno studio clinico sperimentale

Le sperimentazioni cliniche finalizzate allo sviluppo di nuove terapie si compongono di quattro fasi, ciascuna delle quali risponde a quesiti specifici relativi alla sicurezza e all'efficacia del farmaco testato.

Ogni fase affronta problematiche diverse e l'esito di ognuna di loro è fondamentale per valutare se procedere alla fase successiva. Indipendentemente dalla fase, i ricercatori controllano attentamente la reazione dei soggetti al trattamento, in modo da garantirne loro la maggior sicurezza possibile.

Le diverse fasi di sviluppo clinico sono controllate da un complesso sistema di monitoraggio della qualità, per garantire la sicurezza e i diritti delle persone coinvolte negli studi clinici, l'affidabilità dei dati e la conformità con gli standard delle *Good Clinical Practice (GCP)*, di cui si tratterà più avanti.

Gli studi clinici su un nuovo farmaco per lo più confrontano questo trattamento con il migliore disponibile al momento dello studio. Ogni fase si basa sui risultati ottenuti nelle fasi precedenti, per cui, solitamente, il farmaco sperimentato nella fase I potrà passare alla fase successiva soltanto dopo che verrà dimostrato che esso è sicuro almeno quanto quello standard. Prima che il farmaco possa passare alla fase successiva, i dati ottenuti nella sperimentazione vengono analizzati e approvati da un comitato di revisione.<sup>(21)</sup>

Gli studi clinici condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco sono costituiti da tre fasi (più una aggiunta di recente detta fase 0) prima dell'immissione in commercio e da una quarta fase successiva alla commercializzazione del farmaco. Ogni fase è trattata come uno studio clinico separato e indipendente.

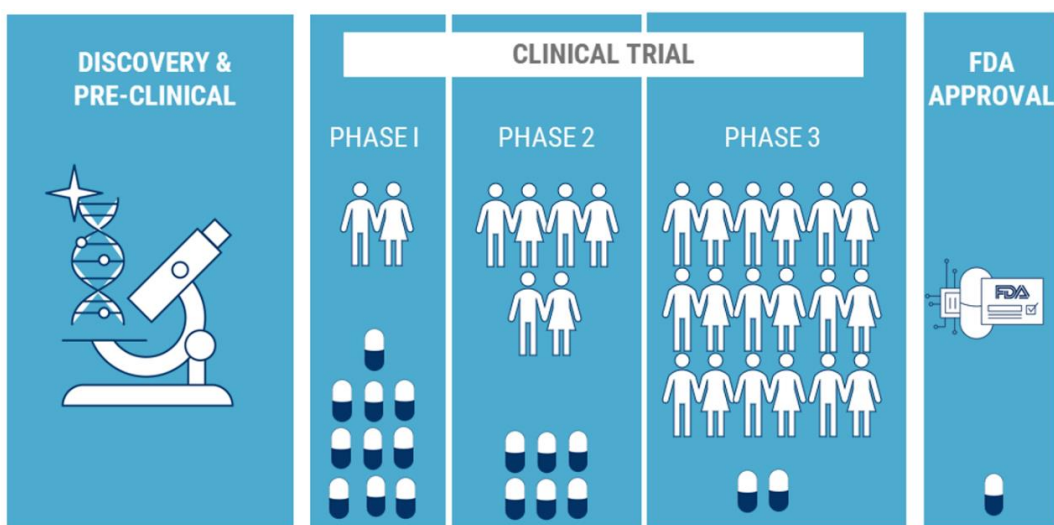


Figura 4 - Fasi di uno studio clinico

Solitamente il processo di sviluppo prosegue con tutte le fasi, tranne nel caso di determinate patologie per cui non ci siano abbastanza pazienti per effettuare gli studi di fase III (per esempio nelle malattie rare).

Se il farmaco passa con successo le 3 fasi cliniche, esso potrà venire approvato dall'autorità nazionale o sovranazionale per l'uso nella popolazione generale. In base al parere dell'autorità regolatoria, in alcuni paesi è possibile commercializzare il prodotto direttamente dopo la fase 2.

In ogni caso, prima di ottenere l'autorizzazione alla sperimentazione clinica, le case farmaceutiche devono condurre importanti studi preclinici sul nuovo farmaco.

Solitamente per le fasi 0 e 1 si richiedono volontari sani, mentre per le altre si cercano pazienti con una specifica malattia o una determinata condizione clinica.

A seconda del tipo di partecipazione richiesta, gli Sponsor usano varie strategie di reclutamento, come database di pazienti, giornali, messaggi radio, locandine in studi medici e reclutamento personale da parte dei ricercatori stessi.

## Fase 0

La Fase 0 è stata introdotta recentemente e precede la tradizionale fase I, in accordo con le linee guida della FDA per la ricerca di nuovi farmaci. È conosciuta anche come *studio su umani con microdosi* ed è progettata per accelerare lo sviluppo dei farmaci promettenti e per stabilire in tempi rapidi se il farmaco agisce sui soggetti umani in accordo ai risultati degli studi preclinici.

Un tipico esempio di studio in fase 0 è la somministrazione di singole dosi subterapeutiche del farmaco ad un ridotto numero di soggetti (da 10 a 15 circa) per ottenere dati preliminari sulla farmacocinetica dell'agente e, quindi, determinare il modo in cui il farmaco agisce all'interno del corpo umano.

Dato che vengono somministrate dosi troppo basse per poter fornire qualunque effetto terapeutico, gli studi in fase 0 non forniscono alcun dato circa la sicurezza e l'efficacia del farmaco.

Nonostante questo, però, le case farmaceutiche portano avanti questi studi in modo da classificare velocemente tutti i farmaci candidati, per decidere quali hanno dei parametri farmacocinetici adeguati e per quali ha senso proseguire con la sperimentazione. Ciò permette di prendere una decisione basandosi su modelli umani pertinenti, invece che su dati, talvolta, inconsistenti ottenuti da modelli animali.

Essendo stata introdotta da poco, alcuni autori si stanno ancora interrogando sulla reale utilità della fase 0, per capire se sia fattibile e accettabile eticamente, se acceleri effettivamente il processo di sviluppo e se faccia risparmiare denaro o se, invece, non valga la pena eseguirla.

## Fase I

I trial in fase I sono la prima fase di test condotti su soggetti umani (*first-in-man*). L'obiettivo è valutare la sicurezza del farmaco e, per questo, tentano di rispondere alla domanda: *quanto ne può essere somministrato senza causare effetti avversi gravi?*

Normalmente viene selezionato un piccolo gruppo di volontari sani (circa 20-80 persone) ma ci sono alcune circostanze in cui vengono utilizzati pazienti reali, come pazienti in fase terminale o che non hanno altre opzioni terapeutiche (spesso oncologici o che soffrono di AIDS).

Questa fase è condotta per misurare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, il metabolismo, il meccanismo d'azione e la farmacodinamica del farmaco.

Il soggetto che riceve il farmaco è normalmente tenuto in osservazione per un intervallo di tempo prestabilito, spesso multiplo di parecchie emivite del farmaco.

Di norma i trial in fase I includono il *dose-ranging*, cioè la variazione della dose di farmaco somministrata. Vengono anche chiamati, infatti, studi *dose escalation*, in modo tale da trovare la dose più appropriata per l'uso terapeutico previsto. Si procede somministrando inizialmente una frazione della dose utilizzata sugli animali e la si aumenta fino a determinare la dose massima tollerabile dall'uomo, verificando attentamente la presenza di qualsiasi effetto indesiderato. Sono, pertanto, studi con scopi conoscitivi e non curativi, in quanto permettono di stabilire le analogie e le differenze dai dati ottenuti dagli studi preclinici, fornendo informazioni circa l'attività terapeutica e il dosaggio ottimale da impiegare nell'uomo.

Se questa fase viene superata, il Ministero della Salute e gli Enti Sanitari Regolatori danno via libera alla fase II per la sperimentazione allargata.

Ci sono diversi tipi di studi in fase I:

- **SAD** -> i *Single Ascending Dose studies* sono studi in cui ad un piccolo gruppo di soggetti viene somministrata una singola dose di farmaco e, mentre sono sotto osservazione, vengono eseguiti dei test di controllo. Se questo gruppo non mostra alcun evento avverso e i dati farmacocinetici del farmaco sono in linea ai valori di sicurezza previsti, si procede con la somministrazione di una dose maggiore ad un secondo gruppo di soggetti. Si procede con questo metodo fino al raggiungimento dei livelli massimi di sicurezza precalcolati o si interrompe se iniziano a verificarsi effetti collaterali intollerabili: a tal punto si è raggiunta la dose massima tollerata (MTD).
- **MAD** -> i *Multiple Ascending Dose studies* sono studi condotti per comprendere in modo più accurato la farmacocinetica e la farmacodinamica di dosi multiple di farmaco. Ad un piccolo gruppo di pazienti vengono somistrate basse dosi multiple di farmaco, mentre vengono raccolti campioni di sangue o altri fluidi a intervalli regolari e analizzati per capire come il farmaco viene processato dall'organismo. Se i risultati non mostrano nulla fuori dai range di sicurezza, ad un secondo gruppo di pazienti viene

somministrata una dose multipla più elevata. Si procede in tal modo fino al raggiungimento di un livello di farmaco predeterminato.

- **Effetto cibo** -> si tratta di un breve studio progettato per valutare qualunque differenza nell'assorbimento del farmaco causata dall'assunzione di cibo prima della somministrazione. Questa tipologia di studi normalmente viene svolta come studio incrociato, utilizzando volontari a cui vengono somministrate due dosi di farmaco identiche in occasioni differenti, una durante il pasto e l'altra successiva al pasto.

## Fase II

Dopo che è stata confermata la sicurezza del farmaco dal trial in Fase I, vengono effettuati trial in fase II su gruppi più grandi di soggetti (20-300 persone) coinvolgendo, di solito, pochi centri di eccellenza, in grado di fornire dati sicuri e privi di possibili errori.

Questi trial sono progettati per indagare la capacità di produrre gli effetti curativi desiderati sull'organismo umano, per valutare l'effetto prodotto dal farmaco sulla patologia in studio, per identificare la dose più appropriata e per continuare su un gruppo più ampio di volontari e pazienti la valutazione di sicurezza iniziata in fase I. I criteri di ammissione dei soggetti sono molto più restrittivi, in modo tale da costruire campioni omogenei e che possano dare la minore variabilità di risposta possibile.

I trial in fase II possono essere suddivisi in fase IIa e fase IIb:

- La fase IIa è progettata per valutare la quantità di farmaco necessaria;
- La fase IIb è progettata per valutare l'efficacia del farmaco alla dose prescritta.

Alcuni trial combinano Fase I e Fase II e testano sia l'efficacia che la tossicità in uno studio unico.

È in questa fase che c'è il maggiore rischio di interruzione dello sviluppo. Il fallimento del processo di sviluppo di un nuovo farmaco, infatti, avviene normalmente durante i trial di fase II, ovvero nel momento in cui si capisce che il farmaco non ha l'efficacia desiderata o che ha effetti tossici più importanti del previsto. Sebbene il farmaco abbia dato prova di efficacia durante gli studi preclinici, infatti, non significa che sia effettivamente efficace anche nell'uomo.

## Fase III

Dopo i trial di fase II, cioè quando un farmaco è considerato ragionevolmente efficace e sicuro, si procede alla somministrazione ad un numero elevato di pazienti (300-3000 soggetti o più, in base alla patologia o alla condizione medica).



Gli studi in fase III sono trial multicentrici, randomizzati e controllati, effettuati su un grande numero di pazienti, selezionati secondo criteri molto restrittivi, che rendono il campione quanto più simile possibile ai soggetti che ne farebbero uso realmente.

Vengono utilizzati per valutare definitivamente l'efficacia e il rapporto rischi-benefici del farmaco rispetto al gold standard corrente, oppure verso il placebo se non esistono ancora cure alternative. Inoltre, gli studi si focalizzano anche sul tipo e sulla frequenza degli effetti collaterali, sui fattori che predispongono a tali reazioni (età, sesso, patologie associate, impiego di altri farmaci ecc.), sugli schemi posologici per la commercializzazione e sull'eventuale interazione con altri farmaci.

In virtù della loro numerosità e durata, i trial in fase III sono i più costosi, duraturi e complessi per quanto riguarda la loro progettazione e il loro svolgimento. Generalmente sono condotti a livello internazionale, in ambito universitario o ospedaliero, seguendo rigidi protocolli e hanno una durata di circa 4-5 anni.

Gli studi di fase III, inoltre, possono essere condotti anche su farmaci già conosciuti, per i quali si vuole estendere la prescrizione, ovvero dimostrare che il farmaco ha efficacia anche per patologie e pazienti diversi da quelli originali per cui era stato già approvato, per studiare nuove indicazioni o nuovi dosaggi terapeutici e per ottenere dati aggiuntivi sulla sicurezza. Studi in questa fase sono categorizzati come studi in "fase III B".

Se lo studio va a buon fine, vengono forniti i risultati alle autorità sanitarie per ottenere l'approvazione del farmaco, con precise indicazioni e per una patologia definita, ai fini della commercializzazione.

### Approvazione

L'approvazione di un farmaco da parte dell'autorità regolatoria è spesso un processo piuttosto lungo che richiede circa un anno di tempo per la revisione di tutta la documentazione e la pubblicazione di una decisione finale.

La maggior parte dei farmaci che hanno superato la fase III dei trial possono procedere alla richiesta di immissione sul mercato, seguendo particolari raccomandazioni e sotto le linee guida dell'EMA o della FDA. Viene presentata all'ente preposto una richiesta di approvazione di nuovo farmaco, che include i dati provenienti dalle precedenti sperimentazioni in laboratorio, sugli animali e sull'uomo, le procedure previste per la fabbricazione, le informazioni prescrittive e l'etichetta del prodotto. L'ente governativo esamina tutte le informazioni e decide, quindi, se il farmaco sia sufficientemente sicuro ed efficace per l'immissione in commercio. In caso di approvazione il farmaco diventa disponibile a scopo terapeutico.

L'intero processo di uno studio clinico normalmente richiede un lasso di tempo di circa 10 anni. In media, solo 5 su circa 4.000 farmaci studiati nel mondo ogni anno in

laboratorio passano alla sperimentazione clinica, mentre solo 1 farmaco su 5 studiati sui pazienti viene poi autorizzato e prescritto.

Ogni Paese segue un proprio processo di approvazione, che può essere diverso da quello previsto negli altri Stati. Il fatto che un farmaco sia approvato per l'uso in uno Stato non implica che sia disponibile in un Paese diverso.

#### Fase IV

Questa fase include tutti gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco e la sua immissione in commercio, nell'ambito delle indicazioni già approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)*. È detta anche *farmacovigilanza o sorveglianza post marketing*.

Questi studi coinvolgono la Sorveglianza sulla Sicurezza, progettata per identificare ogni evento avverso raro o a insorgenza tardiva, su un campione più grande di popolazione di pazienti e per un periodo più lungo rispetto a quello disponibile durante le fasi I-III.

Gli studi di fase IV possono essere richiesti dall'autorità regolatoria o possono essere eseguiti spontaneamente dalla casa farmaceutica per ragioni di competitività (trovare un nuovo mercato per la molecola), per effettuare test su gruppi di pazienti non precedentemente considerati (donne in stato di gravidanza o anziani) o per valutare gli effetti prodotti dall'associazione di terapie.

Gli effetti avversi gravi riscontrati nella Fase IV possono portare al ritiro del farmaco dal commercio o la restrizione del suo uso a casi limitati.

## Progetti e principi fondanti

Per rendere la ricerca clinica più comprensibile e accessibile alle nuove generazioni, l'Europa ha promosso il *Progetto ECRAN*, un portale pensato per spiegare in modo semplice tutto quello che serve conoscere per poter partecipare agli studi clinici e per incentivarne lo sviluppo. Si tratta di un sito interattivo progettato per i ragazzi che per la prima volta si avvicinano alla ricerca clinica, in grado di fornire loro le conoscenze di base e di far sviluppare un pensiero critico circa i trial.<sup>(22)</sup>

Attualmente si sta cercando di rendere la ricerca clinica chiara e trasparente per tutti, ma non sempre è stato così.

### La Cochrane Collaboration

Agli inizi degli anni Settanta, infatti, Archibald Cochrane, un epidemiologo inglese, sosteneva che i risultati della ricerca non riuscivano ad avere un impatto forte sulla pratica clinica e affermava che era causa di profondo turbamento notare come la professione medica non fosse stata in grado di organizzare un sistema tale da poter rendere disponibili delle revisioni critiche aggiornate riguardanti gli effetti dell'assistenza sanitaria.

Cochrane, consapevole delle risorse economiche limitate, suggerì di rendere disponibili ai pazienti soltanto gli interventi sanitari di provata efficacia.

Malgrado il valore delle sue idee, i risvolti pratici furono molto contenuti, sia perché la riduzione degli interventi sanitari andava in contrasto con gli interessi economici e sia perché l'accesso alle informazioni scientifiche, la loro valutazione critica e la realizzazione di revisioni sistematiche non facevano parte delle competenze né del medico né degli amministratori sanitari.

Fu solo nel 1993 che le idee di Cochrane si concretizzarono: nacque la *Cochrane Collaboration*, un'associazione internazionale no-profit, attiva ancora oggi, che si occupa di raccogliere, valutare e diffondere informazioni relative all'efficacia e alla sicurezza degli studi clinici controllati randomizzati e di effettuare revisioni sistematiche dei risultati disponibili circa gli effetti dell'assistenza sanitaria.<sup>(23)</sup>

Attualmente sono affiliati all'organizzazione più di 37.000 operatori sanitari, ricercatori e rappresentanti di associazioni pazienti in oltre 100 paesi del mondo, con l'obiettivo di ottimizzare la distribuzione delle risorse economico-finanziarie dei sistemi sanitari.



**Cochrane**

Figura 5 - Logo della Cochrane Collaboration

La *Cochrane Collaboration* opera uno screening di tutte le conoscenze disponibili e applica un rigoroso e sistematico processo di revisione degli effetti degli interventi sanitari di tipo preventivo, terapeutico e riabilitativo, producendo documenti di sintesi circa la loro efficacia e sicurezza, in modo da aiutare le persone a prendere decisioni ben informate riguardo l'assistenza sanitaria. I risultati di queste review vengono diffusi sia attraverso la *Cochrane Library*, un database elettronico aggiornato trimestralmente, sia attraverso Internet.

I principi della *Cochrane Collaboration* prevedono di:

- promuovere la collaborazione;
- evitare la duplicazione;
- minimizzare le distorsioni (bias);
- promuovere un continuo aggiornamento;
- ricercare la pertinenza dei contenuti;
- promuovere l'accesso ai contenuti;
- garantire la qualità;
- garantire la continuità;
- consentire un'ampia partecipazione al lavoro dell'organizzazione.

Negli ultimi anni i ricercatori, i medici e le rappresentanze dei pazienti si stanno occupando di facilitare l'accesso ai dati e ai risultati delle sperimentazioni e di rendere più trasparenti le stesse.

Per questo sono nati i Registri della Ricerca Clinica sull'Uomo, in modo da dare libero accesso alle informazioni sugli studi clinici riguardanti una vasta gamma di malattie e condizioni.

### Principi e documentazione

Con la dicitura Medicina basata sulle prove di evidenza (EBM) si intende il processo che fornisce informazioni riguardo le decisioni cliniche a partire dalla valutazione critica dei risultati prodotti dalla ricerca clinica. La medicina basata sulle prove valuta, quindi, la forza delle evidenze dei rischi e dei benefici dei trattamenti.

Le migliori prove disponibili sono quelle che derivano dagli studi clinici controllati e randomizzati di buona qualità.

Per assicurare questa elevata qualità e sicurezza, gli studi clinici sono regolamentati e controllati da diverse Istituzioni che applicano in modo molto preciso e attento una serie di principi fondamentali redatti in diversi documenti.

Il *Consiglio internazionale per l'armonizzazione (ICH, International Council on Harmonisation)* è un organo che riunisce le principali autorità di regolamentazione del mondo per uniformare i



Figura 6 - Logo dell'ICH

processi e i documenti necessari allo sviluppo di nuovi farmaci. Questa uniformità consente di poter presentare alle autorità regolatorie di un Paese uno studio condotto in un altro.

Le linee guida dell'ICH servono a garantire che venga protetta la salute pubblica attraverso il rispetto di elevati standard di qualità, di sicurezza, di efficacia e di determinati obblighi normativi. Tuttavia, per vari motivi, un farmaco o un dispositivo approvato in un Paese o in un gruppo di Paesi può non venire approvato in altri.

Qualsiasi studio clinico deve comunque essere approvato da un organo locale predisposto al controllo degli studi clinici, chiamato *Comitato Etico*. Ogni ospedale o centro di ricerca ha un proprio Comitato Etico di riferimento, al quale presenta tutti gli studi e i relativi documenti, come schede raccolta dati, consenso informato e note sulla privacy dei dati.

I principi etici fondamentali a cui devono conformarsi gli studi nell'ambito delle sperimentazioni cliniche sui medicinali traggono origine da diversi documenti redatti per progettare, condurre, registrare e comunicare gli esiti degli studi clinici che coinvolgono soggetti umani.

In particolare, si fa riferimento a specifici documenti che negli anni sono stati resi disponibili proprio per tutelare i pazienti che prendono parte alle sperimentazioni cliniche. Tra questi troviamo:

- la *Dichiarazione di Helsinki*, un elenco di principi etici riguardanti la ricerca scientifica che coinvolge soggetti umani;
- la *Convenzione di Oviedo*, un documento sulle regole basilari in tema di consenso libero ed informato;
- le linee guida della *Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice, GCP)*, cioè standard e raccomandazioni di etica e qualità scientifica a livello nazionale e internazionale sulla conduzione di una sperimentazione clinica.

#### La Dichiarazione di Helsinki

La *Dichiarazione di Helsinki* fu sviluppata dalla *World Medical Association (WMA)* ed è un insieme di principi etici riguardanti la sperimentazione umana, inclusa la ricerca su campioni biologici di origine umana, che coinvolge tutta la comunità medica.

Sebbene non abbia un valore legale nella legislatura internazionale, è considerata la base dell'etica della ricerca umana. Essa fornisce linee guida sia a livello teorico che pratico ma la sua autorevolezza varia da Stato a Stato in funzione di quanto sia stata recepita nelle legislature nazionali.<sup>(2)</sup>

Tra i principi fondamentali dichiara che i progressi in medicina devono basarsi sulla ricerca e che questa deve fondarsi su sperimentazioni cliniche condotte sugli esseri umani, il cui obiettivo primario deve essere quello di conoscere le cause, l'evoluzione e gli effetti delle malattie e migliorare gli interventi preventivi, diagnostici e

terapeutici, intesi sia come metodi che come procedure e trattamenti. In aggiunta, anche i migliori interventi di provata efficacia devono essere continuamente rivalutati attraverso la ricerca per confermarne la sicurezza, l'efficacia, l'efficienza, l'accessibilità e la qualità.

Aggiunge, inoltre, che la ricerca medica deve essere sottoposta agli standard etici che promuovono e garantiscono il rispetto per tutti i soggetti umani, proteggendo la loro salute e i loro diritti e che, sebbene lo scopo primario della ricerca sia quello di generare nuove conoscenze, queste non possono prevaricare sui diritti e gli interessi dei singoli soggetti coinvolti.

#### La Convenzione di Oviedo

La *Convenzione sui Diritti Umani e la Biomedicina o Convenzione di Oviedo* è il primo trattato internazionale sulla bioetica, firmato ad Oviedo il 4 aprile 1997 e redatto in inglese e francese.

L'idea di redigere un accordo internazionale per regolare questa materia fu del Consiglio d'Europa. Per attuare ciò fu organizzata una commissione scientifica di esperti sull'argomento.

Successivamente alla Convenzione sono stati aggiunti altri tre protocolli: il primo, adottato a Parigi il 12 gennaio 1998, vieta la clonazione umana; il secondo, adottato a Strasburgo il 4 dicembre 2001 ha per oggetto l'adozione di regole per il trapianto di organi e tessuti tra umani; l'ultimo, sottoscritto a Strasburgo il 25 gennaio 2005, riguarda la ricerca biomedica.

La convenzione è stata sottoscritta da tutti i paesi dell'Unione Europea ad eccezione di Austria, Germania, Belgio, Malta, Russia, Regno Unito e altri microstati d'Europa.

In particolare, l'articolo 5 della Convenzione tratta del consenso informato e afferma che qualunque intervento nel campo della salute non possa essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia fornito il proprio consenso libero e informato. Il soggetto deve ricevere, quindi, un'informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento, sulle sue conseguenze e sui suoi rischi e può, in qualunque momento, ritirare liberamente il proprio consenso.

#### Le Good Clinical Practice (GCP)

Le *Good Clinical Practice (GCP)* sono uno standard di qualità internazionale, che i governi dei diversi Paesi possono trasporre nei propri regolamenti per le sperimentazioni cliniche che coinvolgono soggetti umani. In particolare, esse sono state adottate dall'Unione Europea e recepite dall'ordinamento italiano.

Le GCP sono state definite dal *Consiglio internazionale per l'armonizzazione* del 2016 e applicano linee guida rigorose sugli aspetti etici della ricerca clinica.

Vengono richiesti, infatti, standard molto elevati in termini di documentazione per il protocollo clinico, per la tenuta dei registri, per la formazione del personale coinvolto e per l' idoneità delle strutture, inclusa la strumentazione, come computer e software. Definiscono, inoltre, come devono essere condotti gli studi clinici e precisano i ruoli e le responsabilità delle figure coinvolte, in particolare per i comitati etici di revisione, gli investigatori, gli Sponsor e i monitor (detti anche Clinical Research Associate, CRA). La possibilità di frequenti ispezioni, in aggiunta, fornisce una garanzia della qualità e di conseguenza il raggiungimento di questi standard elevati.

I tredici principi delle linee guida ICH-GCP 2016 sono i seguenti:

- Principio 1: Lo studio deve essere condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki ed essere coerente con le GCP e con tutti i requisiti normativi applicabili;
- Principio 2: Eventuali rischi e inconvenienti prevedibili riguardanti il soggetto in studio devono essere valutati rispetto ai benefici previsti;
- Principio 3: I diritti, la sicurezza e il benessere dei partecipanti hanno sempre la precedenza sugli interessi della scienza e della società;
- Principio 4: Le informazioni non cliniche e cliniche disponibili riguardo il medicinale sperimentale utilizzato devono essere adeguate a supportare lo studio.
- Principio 5 + Principio 6: La ricerca deve essere scientificamente valida e descritta in un protocollo chiaro e dettagliato che deve avere ricevuto l'approvazione dall'Independent Ethics Committee (IEC)/Institutional Review Board (IRB) e che deve essere seguito con precisione;
- Principio 7: L'assistenza medica deve essere fornita da un medico qualificato;
- Principio 8: Le persone coinvolte nella conduzione degli studi devono essere qualificate per istruzione, formazione ed esperienza nello svolgere i loro compiti;
- Principio 9: Il consenso informato deve essere dato liberamente da ciascun partecipante;
- Principio 10 + Principio 11: Le informazioni devono essere registrate, gestite e archiviate in modo da consentire un'accurata segnalazione, interpretazione e verifica che garantisca la riservatezza dei registri dei partecipanti. Questo vale per tutti i record, indipendentemente dal tipo di supporto utilizzato;
- Principio 12: I prodotti sperimentali devono essere utilizzati in conformità con il protocollo approvato;
- Principio 13: I sistemi che assicurano la qualità di tutti gli aspetti dello studio devono essere implementati con l'obiettivo di garantire la protezione del soggetto e l'affidabilità dei risultati dello studio.

Le GCP mirano, dunque, a garantire che gli studi siano scientificamente autentici, che le proprietà cliniche del prodotto sperimentale, intese come la sua sicurezza e la sua efficacia, siano adeguatamente documentate e che sia assicurata la protezione dei diritti umani dei soggetti coinvolti.

## Contesto di uno studio clinico

La normativa sulle sperimentazioni cliniche di farmaci per uso umano è il risultato di un susseguirsi di passaggi da cui è derivato un complesso quadro regolatorio. Durante la XVI Legislatura, il progetto di legge di iniziativa governativa A.C. 4274 ha avuto come obiettivo la riforma della materia e, anche se alla fine non fu approvato, ha costituito un punto di partenza per i successivi interventi, attuati dal decreto legislativo 158/2012 (conosciuto come *Decreto Balduzzi*) in materia di Comitati Etici.

Successivamente, il D.Lgs. 211/2003 ha definito *sperimentazione clinica* qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o a verificare gli effetti clinici, farmacologici e farmacodinamici di uno o più farmaci sperimentali, ad individuare qualsiasi reazione avversa e a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia.

Questa definizione prende in considerazione tutte le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, sia in Italia che in altri Stati membri dell'Unione Europea. Queste sperimentazioni vengono definite interventistiche.<sup>(24)</sup>

La progettazione di uno studio clinico è determinata dall'obiettivo dello studio ed è influenzata dalla disponibilità di risorse. Uno studio clinico, infatti, necessita di ingenti risorse, tra cui il personale (infermieri, farmacisti, esperti di statistica, tecnici di laboratorio) e le attrezzature (computer, tecnologie dell'informazione, macchinari, dispositivi medici).

Gli studi sono svolti da ricercatori altamente qualificati. Essi sono generalmente medici, ma possono essere anche altre figure sanitarie, incaricati dalle aziende farmaceutiche, biotecnologiche o di dispositivi medici di condurre le sperimentazioni cliniche.

Le agenzie farmaceutiche che promuovono le sperimentazioni vengono chiamate Sponsor.

Gli studi clinici di solito vengono eseguiti come studi prospettici, cioè quelli in cui i dati vengono raccolti non appena si verificano le osservazioni.

Gli studi clinici generalmente hanno due tipi di endpoint: discreto (o dicotomico) e continuo, rispettivamente quelli che comprendono eventi precisi, come fratture, infarti del miocardio o decessi, e quelli che comprendono eventi misurabili, come cambiamenti nei valori di laboratorio, biomarcatori clinici o questionari. La scelta degli endpoint si basa sul quesito di studio clinico che viene affrontato.

Per ottenere un rapido reclutamento di un grande numero di partecipanti, spesso, gli studi clinici coinvolgono più centri di ricerca, in ognuno dei quali è presente un gruppo di ricercatori responsabili di tutti gli aspetti della corretta conduzione dello studio in accordo con il protocollo approvato e della supervisione dello staff per tutta la durata dello studio.



Non per forza uno studio clinico deve essere Sponsorizzato da un'azienda farmaceutica. A volte piccoli studi clinici possono essere avviati anche da un singolo ricercatore o da un gruppo di ricercatori e vengono condotti da singoli medici che hanno un forte interesse accademico riguardo il disturbo in esame. Successivamente poi possono essere sottoposti alle case farmaceutiche. Di solito, gli studi avviati da un ricercatore e Sponsorizzati da un'azienda farmaceutica sono quasi sempre limitati a farmaci già approvati e non sono, quindi, utilizzati per la registrazione di un nuovo farmaco.

### Sicurezza nella sperimentazione

Il primo dovere di un ricercatore è, comunque, verso i suoi pazienti e se un ricercatore medico ritiene che lo studio possa essere dannoso per i soggetti reclutati, deve interromperne la partecipazione.

Prima di iniziare la sperimentazione, il ricercatore e il suo staff devono assicurarsi che i soggetti comprendano bene i rischi e i potenziali benefici che potrebbero essere prodotti dallo studio e che questi, o i loro rappresentanti legali, forniscano dei consensi alla partecipazione informati e veritieri.

In passato è capitato i responsabili degli studi clinici abbiano agito in modo non etico. Un esempio particolarmente vergognoso è noto come *Esperimenti di Tuskegee*. Condotta intorno a Tuskegee, in Alabama, dal 1932 al 1972, questo studio arruolò circa 400 mezzadri africani, poveri e analfabeti, affetti da sifilide. Ai partecipanti non fu comunicata la diagnosi, e nonostante l'eventuale disponibilità di un trattamento efficace con la penicillina, i ricercatori trattennero la penicillina e le informazioni su di essa per poter continuare a studiare come la malattia progredisse.

Dopo questo episodio che causò una grave rottura di etica e fiducia, sono state messe in atto diverse misure di sicurezza a diversi livelli, tra cui la creazione dei comitati di revisione istituzionali e la definizione del consenso informato.

Il consenso informato è un documento tramite il quale si condividono con i pazienti le informazioni riguardo lo studio ed il suo protocollo. Solitamente, il medico analizza questo documento col paziente prima dell'arruolamento nel trial. Il consenso informato descrive l'obiettivo dello studio, i rischi prevedibili, i benefici attesi e le responsabilità del paziente stesso. Per poter partecipare allo studio i pazienti devono, quindi, firmare il consenso informato.

Inoltre, qualsiasi istituto, ospedale o centro universitario che conduca uno studio clinico ha dei Comitati Etico-Scientifici, che esaminano attentamente tutte le proposte di potenziali studi clinici.

## Consenso informato

Un passaggio fondamentale per poter iniziare uno studio clinico è l'arruolamento dei soggetti. Per fare questo, una procedura fondamentale è la firma del cosiddetto *Consenso Informato*.

Il consenso informato è un documento legale destinato ad un soggetto a cui vengono spiegati i fattori chiave di una sperimentazione clinica, prima di decidere se partecipare o meno.

Lo Sponsor è responsabile della scrittura del consenso informato in una forma breve e facilmente comprensibile da tutti, in modo tale da informare accuratamente i soggetti dei veri rischi e dei possibili benefici dovuti alla partecipazione allo studio.

Il Regolamento FDA e le linee guida ICH, infatti, impongono che le informazioni passate al soggetto debbano essere in un linguaggio comprensibile al soggetto stesso o al suo rappresentante legale.

Il consenso informato redatto dallo Sponsor è in lingua inglese. Successivamente, per ogni Paese partecipante allo studio viene prodotta una copia del consenso nella lingua locale, adattando tutte le richieste e le specifiche necessarie per ogni determinato Paese.

Il consenso informato non è un contratto immutabile e i partecipanti possono rinunciare in ogni momento alla sperimentazione senza l'obbligo di fornire una motivazione.<sup>(25)</sup>

Nel consenso informato, al soggetto devono essere fornite tutte le informazioni che descrivono lo studio, in modo tale che possa decidere in maniera consapevole se partecipare o meno. Pur semplificando il più possibile il linguaggio, i documenti di consenso informato tendono a essere lunghi e tecnici. È fondamentale, dunque, che i partecipanti leggano attentamente tutti i documenti.

Gli elementi principali presenti nel documento di consenso informato sono:

- Una dichiarazione sullo scopo dello studio, sulle procedure da seguire, sulla durata della partecipazione e su eventuali trattamenti o procedure sperimentali;
- Una descrizione dei rischi e dei disagi prevedibili in cui possono incorrere i partecipanti;
- Una descrizione dei benefici che i partecipanti possono ragionevolmente aspettarsi;
- Una descrizione di eventuali procedure o trattamenti alternativi che potrebbero essere altrettanto vantaggiosi;
- Una dichiarazione sul mantenimento della riservatezza dei partecipanti;
- Una chiarimento su eventuali indennizzi e disponibilità di cure mediche in caso di danno o infortunio;
- Un elenco di contatti per rispondere a domande relative allo studio e per aiutare in caso di infortuni correlati alla ricerca;

- Una dichiarazione che indica che la partecipazione è volontaria e che non vi è alcuna penalità e nessuna perdita di benefici in casi di rifiuto o sospensione.

Quando appropriato, possono essere inclusi anche:

- Una dichiarazione sui rischi per la partecipante, l'embrione o il feto, in caso di gravidanza;
- Un elenco di situazioni per cui il ricercatore può decidere di interrompere la partecipazione di un soggetto;
- Una descrizione di eventuali costi aggiuntivi per il partecipante;
- Una spiegazione delle procedure in caso un partecipante decida di ritirarsi;
- Una accordo secondo cui i partecipanti saranno informati circa importanti risultati che potrebbero condizionare la loro volontà a partecipare;
- Il numero approssimativo di partecipanti iscritti allo studio.

Se possibile, il partecipante deve portare a casa i documenti di consenso informato per discuterne con il proprio medico personale e con i familiari. Discuterne con un medico può essere utile per chiarire i rischi della partecipazione, mentre i familiari e gli amici devono essere coinvolti soprattutto nel caso in cui forniscano assistenza al soggetto. Nel caso in cui il partecipante accetti di essere arruolato per lo studio, dopo aver esaminato attentamente i documenti deve restituirli firmati al ricercatore e al coordinatore dello studio a cui può porre qualunque ulteriore domanda.

Un punto molto delicato da tenere in considerazione è la ridotta capacità di consenso di alcune categorie di soggetti vulnerabili, per i quali i comitati di revisione istituzionale hanno bisogno di assumersi maggiori responsabilità. I candidati che fanno parte delle cosiddette *popolazioni vulnerabili*, infatti, richiedono una maggiore protezione dei loro diritti, per garantire che il loro consenso sia il più informato possibile.

Una limitata capacità di consenso può essere dovuta a diversi disturbi e/o condizioni, tra cui:

- Bambini, perchè sono suscettibili alle decisioni dei loro genitori o tutori legali;
- Prigionieri, perchè possono essere soggetti a coercizione o pressione;
- Donne in gravidanza (e il feto non nato);
- Anziani e persone sole;
- Soggetti affetti da patologie, come demenza, ictus, trauma cranico, disturbi dello sviluppo, malattie mentali gravi, intossicazione e delirium.

L'iscrizione a studi clinici di soggetti con ridotta capacità di consenso solleva molte considerazioni e richiede molte tutele, tra cui il coinvolgimento di un rappresentante legalmente autorizzato. Se il paziente non è in grado di esprimere il consenso, infatti, i ricercatori devono cercare il consenso dal rappresentante legale del paziente stesso.

Per gli studi clinici condotti sui minori esistono linee guida molto restrittive. Per gli studi che interessano bambini e ragazzi di età inferiore ai 18 anni è necessario, infatti, che siano i genitori, o il tutore legale, ad esaminare tutte le informazioni relative sullo studio e a firmare il consenso informato. Il minore deve comunque essere informato tramite un modulo dove gli vengono illustrati lo scopo dello studio, le aspettative e le procedure da seguire. Se è abbastanza grande per capire, il minore stesso può dare una sua opinione circa la partecipazione allo studio, che deve essere presa seriamente in considerazione dal comitato etico. Se il bambino è troppo piccolo per capire, invece, saranno i genitori o il tutore legale a prendere del tutto la decisione al posto suo.

Se un partecipante non è in grado di leggere, tutti gli elementi presenti nel documento di consenso informato devono essergli presentati oralmente. Deve, inoltre, essere presente un testimone imparziale che dovrà firmare il consenso informato insieme al soggetto partecipante.

La salvaguardia della sicurezza e dei diritti dei partecipanti ad uno studio clinico è un compito condiviso tra i diversi enti governativi e i comitati di revisione istituzionale. Tuttavia, almeno in larga misura, anche i partecipanti stessi devono svolgere un ruolo attivo nella loro stessa protezione.

La *Carta dei Diritti* del Partecipante allo studio clinico può aiutare le persone a capire come proteggere i loro diritti durante la partecipazione. Secondo la Carta dei diritti, ogni partecipante ha il diritto di:

- Essere informato sullo scopo dello studio clinico;
- Essere informato sui rischi, sugli effetti avversi o sui disagi prevedibili;
- Essere informato di eventuali benefici attesi;
- Essere informato sul programma dello studio e su eventuali procedure, farmaci o dispositivi diversi da quelli normalmente utilizzati;
- Essere informati sulle opzioni di trattamento disponibili e se siano migliori o peggiori di quello in studio;
- Porre qualsiasi domanda prima di dare il consenso e durante il corso dello studio;
- Avere un periodo di tempo adeguato per decidere se partecipare;
- Negare o sospendere la partecipazione;
- Avere una copia firmata e datata del consenso informato;
- Conoscere eventuali trattamenti medici disponibili in caso di complicanze durante lo studio.

I partecipanti a uno studio clinico possono ritirarsi dallo studio in qualunque momento e per qualsiasi motivo, senza dover obbligatoriamente fornire una spiegazione.

Inoltre, un ricercatore e un coordinatore dello studio attenti ai progressi dei pazienti devono incoraggiare i partecipanti a interrompere il trattamento attivo se notano cambiamenti negativi nella loro salute, che rendono lo studio troppo rischioso per

essere continuato. Dopo aver lasciato lo studio, tali partecipanti possono essere incoraggiati a partecipare ad un appropriato follow-up, indipendentemente dal fatto che sia legato o meno allo studio.

### Autorità Regolatoria e Comitati Etici

I trial clinici sono attentamente supervisionati da enti appositi, chiamati Autorità Regolatoria e Comitati Etici, deputati a rilasciare rispettivamente l'autorizzazione e l'approvazione per tutti gli studi che interessano un intervento medico o terapeutico su un paziente prima che abbiano inizio.

L'Autorità Regolatoria, presente in ogni nazione in cui lo Sponsor voglia commercializzare un farmaco o un presidio medico, deve controllare tutti i dati degli studi già condotti prima di fare procedere con una nuova fase o prima di far immettere il farmaco sul mercato.

In Italia, l'autorità competente per i farmaci è AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), mentre per i dispositivi medici è il Ministero della Salute.<sup>(3)</sup>

Per quanto riguarda il panorama italiano, AIFA si occupa dell'applicazione delle direttive europee e delle normative nazionali sulla sperimentazione clinica, promuove la ricerca internazionale, favorisce la rete culturale e informatica dei Comitati Etici locali e garantisce il funzionamento dell'*Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali (OsSC)*.

L'*OsSC* è uno strumento operativo utile per condurre l'iter autorizzativo di tutte le fasi delle sperimentazioni cliniche svolte in Italia, permette di conoscere in tempo reale l'andamento della ricerca e funziona come interfaccia per l'invio dei dati al database europeo *EudraCT*. La sua funzione principale è quella di consentire l'invio delle domande per l'inizio di nuove sperimentazioni e degli emendamenti sostanziali a quelle già avviate, comprensivi di tutta la documentazione necessaria, in contemporanea ad AIFA e ai Comitati Etici.

AIFA promuove, inoltre, le sperimentazioni cliniche *no-profit* di tipo comparativo, per dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo dei nuovi farmaci rispetto a quelli standard disponibili, utilizzando un fondo apposito costituito per norma dal 5% delle spese sostenute dagli Sponsor per le loro attività promozionali.

La ricerca clinica in Italia prevede il coinvolgimento di numerosi attori:

- AIFA, per l'autorizzazione agli studi e agli emendamenti di ogni fase;
- l'Istituto Superiore di Sanità, per il parere consultivo sugli studi e sugli emendamenti di Fase I;
- Comitati Etici, per i pareri circa la protezione dei soggetti e il consenso informato nelle strutture sanitarie in cui si svolge lo studio clinico;
- le Direzioni Generali delle strutture sanitarie, per la definizione dei contratti con lo Sponsor;

- la rete Eudravigilance, per segnalare serie e inattese reazioni avverse;
- gli Sponsor delle sperimentazioni cliniche, per finanziare le sperimentazioni e fornire i protocolli da seguire;
- gli sperimentatori e i ricercatori, per condurre materialmente lo studio.

Nel decreto legislativo 211/2003, il Comitato Etico per le sperimentazioni cliniche dei medicinali è definito come un organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela della sicurezza, dei diritti e del benessere dei soggetti in studio e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.

Di solito i comitati etici, detti anche *Comitati Istituzionali di Revisione (Institutional review boards, IRB)*, sono situati presso l'ospedale o il centro in cui si svolge lo studio, ma se un ente non ha un proprio comitato di revisione interno, è possibile utilizzare un comitato di revisione interno centrale.

I comitati di revisione istituzionale sono composti da professionisti di diverse aree, in particolare quella medico-scientifica, ma devono comprendere almeno un membro di formazione non scientifica e almeno un membro privo di affiliazioni al centro sperimentale.

I comitati etici esaminano tutte le proposte di studi clinici che coinvolgono l'uomo. Il loro obiettivo è quello di garantire che gli studi siano condotti in modo etico e di evitare qualsiasi rischio irragionevole. Devono garantire che il modulo di consenso informato descriva adeguatamente lo studio in tutte le sue parti, compresa la sua progettazione, e possono svolgere anche una funzione consultiva circa le questioni etiche relative alle attività scientifiche e assistenziali, per proteggere e promuovere i valori della persona umana.

Il Comitato Etico è, dunque, responsabile dell'approvazione dello studio. Per farlo deve:

- rivedere ed esprimere un parere sul protocollo di studio;
- valutare le proposte di emendamenti sostanziali e rilasciarne un parere;
- valutare l'idoneità degli sperimentatori, dei metodi e delle strutture;
- verificare la correttezza e la completezza del documento di consenso informato da rilasciare ai partecipanti;
- rivalutare periodicamente gli studi già approvati.

Nel 2009, in seguito alla riorganizzazione del sistema sanitario, si è assistito al raggruppamento di alcuni Comitati Etici e di conseguenza il numero totale di Comitati è passato da 269 a 254. La Lombardia è la regione con un maggior numero di Comitati etici, seguita da Lazio, Sicilia e Campania ma l'attività di questi organismi, purtroppo, non è omogenea su tutto il territorio.

Il decreto legge 158/2012 (Decreto Balduzzi) è intervenuto assegnando ad AIFA le competenze in materia di farmaci, attribuite precedentemente all'Istituto Superiore di Sanità dal decreto legislativo 211/2003. A partire dal 1° luglio 2013, inoltre, la documentazione riguardante gli studi clinici sui medicinali è gestita esclusivamente con modalità telematiche, attraverso i modelli standard dell'Osservatorio.

Con il decreto dell'8 febbraio 2013, *Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici*, le regioni e le province autonome hanno anche dovuto provvedere a riorganizzare i propri Comitati etici secondo i seguenti criteri:

- deve esserci un Comitato ogni milione di abitanti;
- la scelta dei comitati deve tener conto del numero dei pareri unici emessi dai Comitati;
- deve essere assicurata l'indipendenza di ciascun Comitato e l'assenza di rapporti gerarchici tra i diversi Comitati.

La valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici deve tenere in considerazione sempre quanto previsto dal D. Lgs. 211/2003, dalla Dichiarazione di Helsinki, dalla Convenzione di Oviedo e dalle norme di Buona Pratica Clinica. Tutte queste linee guida assicurano che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti in studio siano protetti.

Molti studi interventistici hanno anche un *Data Safety Monitoring Board* indipendente (comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza). Esso è costituito da un gruppo di esperti non affiliati allo studio clinico che ottengono i dati dello studio non resi ciechi.

Si occupa di esaminare i dati per determinare se possa essere presente un pericolo per la sicurezza, e quindi prove che suggeriscono la probabilità di un maggior danno nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo, di sufficiente importanza tale da dover interrompere lo studio o da determinarne la futilità, cioè quando si capisce che lo studio non potrà mai raggiungere il suo obiettivo di efficacia e per questo deve essere interrotto.

L'evidenza di efficacia o di futilità aiuta a valutare se la continuazione dello studio clinico sia giustificata in termini di etica e di potenziali rischi per la sicurezza dei soggetti. I comitati di monitoraggio sulla sicurezza dei dati non hanno il potere di imporre la loro decisione finale a proposito di uno studio clinico, ma forniscono le loro raccomandazioni agli Sponsor. Questi, solitamente, prendono seriamente in considerazione e accettano le raccomandazioni ricevute dal comitato di monitoraggio sulla sicurezza dei dati.

### Protocollo di uno studio clinico

Il progetto e gli obiettivi di uno studio clinico sono descritti in un documento formale chiamato Protocollo di studio clinico. Esso individua le varie figure coinvolte nella

sperimentazione, cioè lo Sponsor, il ricercatore principale e i soggetti arruolati, e stabilisce ogni dettaglio riguardante la conduzione dello studio.

Il protocollo è considerato, quindi, un vero e proprio manuale operativo: assicura, infatti, che tutti i ricercatori, anche in diverse località, somministrino lo studio nello stesso modo sui pazienti. Questa uniformità consente di poter confrontare i dati.

Prima che la sperimentazione possa avere inizio, però, il protocollo deve ottenere l'approvazione di un Comitato Etico indipendente e l'autorizzazione di AIFA.

Il protocollo di studio contiene un piano dettagliato per l'esecuzione del trial clinico, non solo per assicurare la sicurezza dei soggetti partecipanti, ma anche per presentare a tutti i ricercatori una cornice comune entro cui lavorare in modo da effettuare lo studio esattamente nella stessa maniera.

Esso presenta le basi scientifiche, gli obiettivi, la metodologia, il design, l'organizzazione del trial e le considerazioni statistiche.

Vengono definiti, inoltre, i criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti nella sperimentazione clinica, le tempistiche di monitoraggio e gli aspetti riguardanti la pubblicazione dei dati.

Altri dettagli più specifici sono forniti in documenti separati a cui si fa riferimento nel protocollo, come l'Investigator's Brochure o il Pharmacy Manual.

La struttura e il contenuto di un protocollo di uno studio Sponsorizzato da un'azienda negli USA, nell'Unione Europea o in Giappone sono stati standardizzati per seguire le *Good Clinical Practice Guidance* istituiti dalla ICH. In aggiunta, seguono le linee ICH anche le autorità regolatorie di Canada e Australia.

Il protocollo di studio comprende diverse sezioni. Tra cui:

- I criteri di inclusione ed esclusione, in modo da definire quali soggetti sono idonei a partecipare;
- Le informazioni sui comitati etici e sui documenti di consenso informato;
- La descrizione dello schema di randomizzazione, cioè come i centri sperimentali devono determinare il braccio di intervento per ogni partecipante;
- Gli interventi da somministrare, indicando dose, frequenza e durata del trattamento e se sarà mascherato;
- La frequenza delle valutazioni/visite dei partecipanti;
- Le modalità di raccolta dei dati, come esami, questionari, cartelle cliniche;
- Gli endpoint dello studio clinico (risultati).



## Progettazione di uno studio clinico

I migliori studi clinici necessitano di sforzi molto importanti per reclutare un gruppo molto eterogeneo di partecipanti. La diversità negli studi clinici, infatti, aiuta a garantire che il campione di studio rifletta la maggior parte delle diversità presenti nel mondo reale, comprendendo, quindi, popolazioni di etnie, provenienza, età e condizioni socio-economiche diverse.

Idealmente, i risultati possono essere proiettati a popolazioni più ampie rispetto a quelle presenti effettivamente nello studio clinico. Tuttavia, i partecipanti allo studio possono non rappresentare tutte le persone veramente affette alla malattia in esame. Lo status socio-economico, l'alfabetizzazione, la capacità di guidare e la vicinanza al centro sperimentale, infatti, sono questioni che limitano l'applicabilità dei risultati. Inoltre, i criteri di esclusione riducono ulteriormente la popolazione iscrivibile allo studio.

Un campione di soggetti che manca di diversità potrebbe non individuare alcune differenze razziali clinicamente rilevanti. Per alcuni farmaci, la razza e il background genetico di un soggetto possono influenzare addirittura l'efficacia del farmaco stesso. I risultati degli studi clinici che comprendono persone di diversa estrazione possono, quindi, essere proiettati con maggior sicurezza alla popolazione generale.

Uno studio clinico controllato con placebo, randomizzato e in doppio cieco è la progettazione più comune utilizzata per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento.

In questa tipologia di studi, i soggetti vengono assegnati in maniera casuale a uno dei due o più gruppi, suddivisi tra coloro che riceveranno il placebo e coloro che riceveranno il farmaco in studio. I risultati dei vari gruppi vengono poi confrontati con l'endpoint primario: se il gruppo di intervento è statisticamente e significativamente superiore rispetto al gruppo placebo, la differenza è considerata una vera differenza di popolazione e quindi si assume che non sia dovuta a variazioni casuali. In questo caso, se la differenza si traduce in un miglioramento clinico significativo, il trattamento è considerato efficace.

Spesso sono richiesti almeno due grandi studi randomizzati e controllati che dimostrino l'efficacia di un farmaco prima che esso venga accettato da un'agenzia di regolamentazione come la Food and Drug Administration (FDA) per il mercato USA e l'EMA per quello europeo.

Per stabilire la sicurezza di un farmaco sono necessari dati su un campione molto grande di pazienti, perchè alcuni eventi, come gli eventi avversi rari, fortunatamente si verificano di rado. Per questo, la combinazione dei risultati di vari studi contribuisce in modo importante a fortificare la valutazione di sicurezza dell'intervento.

In alcuni studi viene usata una progettazione a *crossover*. Questa modalità prevede che ogni gruppo di soggetti venga trattato in modo casuale con il farmaco in studio o

con il placebo in cieco. Successivamente, dopo aver valutato l'endpoint, ciascun gruppo riceve l'altro trattamento per lo stesso periodo di tempo e sempre mantenendo il cieco. Si procede poi a valutare nuovamente l'endpoint. In questi studi, gli endpoint vengono valutati tenendo in considerazione l'assegnazione del trattamento, quindi se esso è stato somministrato nel primo o nel secondo periodo.

Questa progettazione ha il vantaggio di permettere a ciascun partecipante di ricevere sia il trattamento attivo che il placebo e consente il confronto dei loro effetti nello stesso individuo, rimuovendo, quindi, la variabilità tra i soggetti. Di conseguenza, la progettazione crossover permette di includere un minor numero di pazienti nello studio clinico.

Tuttavia, questo tipo di progettazione introduce una nuova variabile, potenzialmente problematica, espressa dalla sequenza con cui vengono effettuati i trattamenti e, di conseguenza, l'effetto di un trattamento sull'altro. Se, infatti, il trattamento nel primo periodo dimostra efficacia, i valori di partenza del soggetto nel secondo periodo sono differenti da quelli di altri soggetti. Tali differenze possono, comunque, essere tenute in considerazione con metodi statistici appropriati.

Per ridurre al minimo gli effetti prodotti dal primo periodo, alcuni studi crossover prevedono un periodo di "washout" (svezzamento) intermedio tra i due trattamenti. Questo aiuta anche a garantire che i valori di partenza nel secondo periodo di trattamento siano simili a quelli presenti nel primo.

La durata di uno studio clinico è molto variabile e in alcune condizioni può arrivare a durare diversi anni.

In particolare:

- in condizioni croniche, come in oncologia, il tempo necessario per verificare se un trattamento abbia effetto potrebbe durare mesi o persino anni;
- nel caso di farmaci su cui ci si aspetta di non avere un effetto clamoroso, deve essere arruolato un grande numero di soggetti per osservare ogni possibile effetto e può essere necessario un tempo di osservazione molto lungo;
- in caso di malattie rare le persone affette dalla patologia in studio sono in numero ridotto e i ricercatori devono riuscire a identificarle e ottenere il loro consenso: questo allunga di molto i tempi di studio.

## Sicurezza

Il principale obbligo per qualunque medico che si prende cura di un soggetto iscritto ad uno studio clinico è quello di mettere sempre al primo posto la sicurezza e la cura del paziente stesso. Questo mandato è valido sia per un medico che svolge il ruolo di ricercatore e sia per quello non direttamente coinvolto nello studio clinico.

La responsabilità per la sicurezza dei pazienti è distribuita tra lo Sponsor, i ricercatori dei centri, i comitati etici che sovrintendono lo studio e l'autorità regolatoria dello Stato in cui il farmaco o il device verrà venduto.

Lo Sponsor è responsabile di informare con precisione i ricercatori di ogni centro per quanto riguarda i dati sulla sicurezza del farmaco, del dispositivo o di qualunque altro trattamento medico da testare e di tutte le potenziali interazioni che possono svilupparsi con il trattamento in studio. Lo Sponsor è, dunque, incaricato del monitoraggio dei dati provenienti dai vari centri, raccogliendo i report prodotti durante le visite, e dell'avanzamento complessivo dello studio, informando tutti i ricercatori delle decisioni riguardanti i possibili eventi avversi intercorsi durante lo studio.

I ricercatori locali, invece, sono responsabili della revisione di tutti i possibili eventi avversi inviati dallo Sponsor. Devono essere redatti dei report appositi per descrivere gli eventi avversi: questi devono contenere sia l'opinione del ricercatore del centro in cui è avvenuto l'evento avverso e sia quella dello Sponsor, in modo da spiegare la possibile relazione tra l'evento e il trattamento in studio. I ricercatori locali hanno la responsabilità di emettere un giudizio indipendente su questi report e di informare prontamente il comitato etico locale di tutti gli eventi avversi correlati al trattamento in studio. Il ricercatore è, inoltre, responsabile delle comunicazioni verso il comitato etico, che riceverà comunque anche gli aggiornamenti direttamente dallo Sponsor.

I ricercatori e gli Sponsor possono decidere di interrompere uno studio in qualunque momento se i risultati dell'analisi di efficacia provvisoria indicano una mancanza di efficacia (inutilità) o problemi di sicurezza che sbilanciano troppo il rapporto rischi-benefici, in modo da non danneggiare nessun partecipante.

Uno studio in cieco, inoltre, può venire interrotto sia se i partecipanti di un gruppo mostrano risultati molto positivi o molto negativi rispetto agli altri e sia se il trattamento in studio risulta molto efficace. In questo caso, i partecipanti con placebo possono ricevere il trattamento sperimentale e usufruire, quindi, del potenziale beneficio.

#### Eventi avversi e malattia concomitante

Un evento avverso è qualunque evento medico sfavorevole temporalmente associato al coinvolgimento del soggetto in uno studio clinico, indipendentemente dal fatto che venga considerato correlato al trattamento sperimentale o alla partecipazione allo studio.

Per evento avverso si intende qualunque sintomo, esito anomalo durante un esame obiettivo, referto di laboratorio irregolare o malattia che:

- provochi un decesso;
- sia pericoloso per la vita o ponga il soggetto a rischio di morte;
- richieda o prolunghi significativamente il ricovero;
- provochi invalidità o incapacità persistente;
- si ritrovi nelle anomalie congenite o nei difetti di nascita;
- costituisca un rischio significativo per la salute.

Un aspetto fondamentale in uno studio è la raccolta e la segnalazione degli eventi avversi.

I partecipanti ad uno studio clinico sono visitati con cadenza fissa e interrogati dal team di studio circa eventuali eventi avversi. Il team di studio deve, quindi, valutare se un evento avverso dichiarato sia effettivamente correlato al farmaco in studio.

I programmi di studi clinici, di solito, utilizzano termini di ricerca standardizzati *dal Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedDRA)*, un dizionario di terminologia medica internazionale clinicamente validato utilizzato dalle autorità di regolamentazione e dall'industria biofarmaceutica durante tutto il processo di regolamentazione, per presentare le informazioni sulla sicurezza e classificare gli eventi avversi.

I risultati delle ricerche oggettive nel *MedDRA* aiutano a rilevare potenziali eventi avversi, altrimenti difficilmente identificabili durante uno studio, e vengono distribuiti alle agenzie di regolamentazione come parte integrante del processo di approvazione dei farmaci.

Un programma simile è costituito dall'*FDA MedWatch*, che consente ai medici, ai pazienti e ai consumatori di segnalare informazioni circa la sicurezza e gli eventi avversi dei prodotti direttamente all'*FDA*. Si applica a qualsiasi farmaco, dispositivo, prodotto nutrizionale e cosmetico, indipendentemente dal fatto che sia parte di uno studio clinico.

Nel caso in cui il medico personale di un partecipante venga a conoscenza di un possibile evento avverso serio collegato allo studio deve informare il prima possibile il ricercatore di studio. Esso è tenuto a riferire qualsiasi evento avverso serio allo Sponsor entro 24 ore dal momento in cui ne viene a conoscenza. Nella maggior parte degli studi clinici, lo Sponsor è tenuto a riferire l'evento avverso serio all'autorità regolatoria.

Ci sono circostanze occasionali durante le quali il bisogno di assistenza di un paziente è in contrasto con lo studio clinico. In alcuni casi, infatti, il medico personale di un partecipante, per poter curare il paziente al meglio, può voler interrompere il trattamento di studio o rompere il cieco.

Solitamente, la rottura del cieco avviene dopo che tutti i partecipanti abbiano concluso lo studio e che siano stati completati il monitoraggio e la raccolta dei dati. Tuttavia, quando necessario per la corretta cura di un paziente, è possibile rompere il cieco in anticipo, a condizione che il medico che si occupa del paziente in questione possa documentare l'importanza della conoscenza del trattamento. In questo caso, il medico curante deve contattare il ricercatore dello studio e richiedere che venga rotto il cieco. Di solito, negli studi in cieco anche il ricercatore non conosce l'assegnazione del trattamento e, quindi, la richiesta deve essere girata allo Sponsor, che si occuperà della rottura del cieco seguendo le istruzioni presenti nel protocollo e nel documento di consenso informato.

## Pazienti

### Rischi e benefici connessi alla partecipazione agli studi clinici

I soggetti che prendono parte ad uno studio clinico sono attori importanti in tutto il procedimento sperimentale.

Essi sono incoraggiati a porre tutte le possibili domande, ad esprimere le loro preoccupazioni in qualsiasi fase dello studio e a tenere un diario (patient diary) in cui annotare tutte le assunzioni del trattamento e qualunque cambiamento osservabile.

Ovviamente, i pazienti hanno il diritto di sospendere lo studio in qualsiasi momento, ma anche gli sperimentatori, qualora ritengano che lo studio possa arrecare un danno al paziente, possono decidere di interrompere il trial.

Qualunque farmaco sperimentale comporta un certo grado di rischio e i pazienti dovrebbero discutere di tali rischi con il proprio medico, prima di decidere se partecipare allo studio.

Come per qualunque procedura, in parallelo ai rischi, fortunatamente, si hanno diversi benefici.

#### Rischi connessi alla partecipazione

I soggetti devono essere consapevoli che in uno studio randomizzato non c'è nessuna garanzia di ricevere il trattamento sperimentale e che, quindi, potranno ricevere indifferentemente anche un placebo o un diverso trattamento.

Il farmaco in studio può avere effetti avversi e causare reazioni gravi, nonché, in occasioni molto rare, il decesso. Quando un paziente entra in uno studio, non tutti i possibili eventi avversi sono completamente noti: uno dei vari scopi di uno studio, infatti, è conoscere proprio tutti i possibili effetti indesiderati.

Inoltre, non c'è nessuna garanzia che il trattamento sperimentale in studio funzioni come previsto e neanche che abbia un'efficacia pari a quella del trattamento standard.

#### Benefici connessi alla partecipazione

D'altro canto, però, ci sono dei potenziali benefici molto importanti grazie alla partecipazione ad uno studio clinico.

Se il trattamento mostra effettivamente l'efficacia prevista, infatti, i partecipanti hanno un risultato migliore rispetto a quello che avrebbero con il trattamento standard.

I soggetti, inoltre, ricevono cure eccellenti e monitoraggi continui che potrebbero altrimenti essere costosi, fuori dal contesto di uno studio clinico. Grazie a questo, i pazienti raccolgono molte informazioni sulle loro condizioni di salute e, grazie agli esami frequenti, possono usufruire di un'importante attività di screening che permette loro di individuare per tempo eventuali patologie, consentendo, quindi, un intervento precoce.

A volte vengono organizzate occasioni per unire i pazienti che partecipano allo studio in modo da creare cameratismo, cosa che può essere particolarmente gradita soprattutto dai soggetti affetti da malattie rare o insolite.

Tuttavia, il gruppo di ricercatori non deve mai garantire alcun beneficio correlato allo studio clinico: i moduli di consenso informato alla partecipazione, infatti, devono dichiarare esplicitamente che non c'è alcuna garanzia di beneficio.

#### Comunicazione con il medico generale

Ci sono varie fonti per ottenere informazioni riguardo gli studi clinici condotti nel mondo.

Di solito, sono i medici personali dei pazienti a suggerire un particolare studio, oppure, sono i pazienti stessi a trovare informazioni su Internet o contattando le associazioni di malati.

Un elenco di tutti gli studi in corso con le relative spiegazioni e disegni di studio, infatti, è presente su *ClinicalTrial.gov*.

In ogni caso, quando un paziente in studio viene visitato da un operatore sanitario che non è coinvolto nello studio, come il proprio medico generale, la comunicazione tra il paziente, il medico e il team di studio è fondamentale per assicurare al paziente una cura ottimale e mantenere intatta l'integrità dello studio clinico.

Il medico deve acquisire familiarità con gli elementi chiave dello studio consultando il modulo di consenso informato del paziente, la scheda di sintesi dello studio o contattando direttamente i ricercatori. Le informazioni di contatto, infatti, sono disponibili sia nel modulo di consenso che nella scheda riassuntiva consegnata al paziente.

Rispondere a quesiti specifici sullo studio non è responsabilità del medico generale del paziente, ma è responsabilità dello sperimentatore e del coordinatore dello studio clinico. Tuttavia, il medico generale può aiutare il paziente fornendogli una lista di domande chiave da porre prima di firmare il consenso. Le preoccupazioni sollevate dal proprio medico vengono così affrontate con il ricercatore o con i coordinatori dello studio.

Per aiutare il soggetto, il medico generale deve conoscere nel dettaglio le procedure dello studio, in modo da poter valutare se gli interventi previsti possano influenzare

positivamente o negativamente la salute del paziente. In caso di reazioni negative, prima di raccomandare la sospensione dello studio, il medico deve discutere le sue preoccupazioni con il personale di studio e il paziente coinvolto. Il ritiro del partecipante senza un valido motivo, infatti, potrebbe compromettere inutilmente i dati di studio.

Quando uno studio è in cieco, anche i risultati di alcuni esami, come alcuni biomarcatori, non sono conosciuti dal partecipante e dal personale dello studio. Per questo motivo, quando clinicamente possibile, i medici non dovrebbero prescrivere l'analisi di tali biomarcatori, poichè la conoscenza dei risultati pregiudicherebbero lo studio in cieco e comprometterebbero la validità dei dati di quel soggetto.

Se un medico determina che il proprio paziente ha subito un possibile evento avverso, deve riferirlo subito al team di studio che, a sua volta, è a conoscenza dei processi di segnalazione previsti dal protocollo di studio per la segnalazione allo Sponsor.

Quando i pazienti concludono il periodo di trattamento vengono ritirati dallo studio, indipendentemente dal fatto che abbiano ricevuto o meno il farmaco in studio o il placebo, e continuano a essere monitorati per un periodo di osservazione. Di solito, la responsabilità primaria di questo follow-up è del medico personale del paziente.

In realtà, spesso si crea un ritardo tra la conclusione dello studio e la conoscenza del braccio di assegnazione, perchè il cieco non può essere rotto fin quando anche l'ultimo soggetto non abbia concluso lo studio e la raccolta e il monitoraggio dei dati non siano stati completati.

## Gestione e requisiti di uno studio clinico

Il responsabile dell'organizzazione dello studio lato Sponsor è il cosiddetto Local Study Manager (LSM) o Clinical Project Leader (CPL). Esso collabora con il Clinical Research Associate (CRA) che si occupa della raccolta dei documenti e della gestione del centro e con il Clinical Project Assistant (CPA) o Clinical Trial Administrator (CTA) che si occupa della parte burocratica e amministrativa dello studio. Le altre figure chiave nella conduzione di uno studio sono il Medical Advisor, che si occupa dell'identificazione dei centri sperimentali e degli aspetti medici dello studio, e il Clinical Trial Application specialist, che si occupa della fase di start-up dello studio e della comunicazione con i comitati etici e le autorità regolatorie.

### Meeting di studio

Il processo di conduzione di uno studio prevede diverse milestone fondamentali. Esse sono accompagnate da altrettanti meeting tra tutte le figure professionali coinvolte.

**MA-CPL study feasibility handover** → studio di fattibilità. Il Medical Advisor assegna uno studio alla country, fa il passaggio di consegne al CPL individuato, si rivede il questionario di fattibilità e si prepara la parte generale del piano di studio.

**Kick off meeting** → presentazione del piano di studio alle parti interessate per pianificare le azioni e mitigare i rischi. Vengono identificati i farmaci, le tempistiche di sottomissione dello studio, si vedono i centri (CPL e MA hanno già visto lista dei centri). Va tenuta entro 1 settimana dalla disponibilità della brutta copia (draft) del Protocollo. Contemporaneamente inizia la compilazione del Lay Summary of Results (LSR) se lo studio lo richiede.

**Submission meeting** → pianificare le attività di sottomissione (definire deadline e tempistiche), discussione del grant (contratto) e dei fee (compensi, decidere se necessario darli in modo da inserirli o meno nel contratto). Da definire durante il kick off meeting, almeno 2 settimane prima del rilascio del core package CTA (Clinical Trial Application, quando AIFA rilascia il core package dello studio).

**Selection and eTMF/LSF preparation meeting** → pianificare la visita di qualificazione (**site qualification visit** -> **SQV**), preparare il CRA per le selezioni e pianificare le attività eTMF/LSF con CPA e CRA. Prima della first selection visit.

**Initiation preparation visit** → preparare la pre-SIV (**site initiation visit**) e l'investigator study file (ISF) con CPL, CRA e CPA. Prima della prima SIV.



**Monitoring team meeting** → CPL, CPA e CRA per aggiornamenti sullo studio, condivisione di esperienze e allineamento CRA. Le tempistiche dipendono dalla fase e dalle necessità dello studio.

**Study update meeting** → aggiornare il management e le varie parti coinvolte sui rischi dello stato di studio e sul piano di azione/mitigazione. Mensilmente ogni CPL presenta i propri studi.

**Closure meeting** → pianificare le attività di chiusura con i CRA e i servizi di supporto, rivedere tutti i tracker disponibili per il controllo qualità e per la preparazione della chiusura e rivedere la storia dello studio. Almeno 1 settimana prima della first closure visit.

**Archiving meeting** → pianificare le attività da fare per preparare i file elettronici e/o cartacei prima dell'archiviazione finale. Almeno 2 mesi prima della scadenza dell'archiviazione.

### Gestione dello studio in Italia

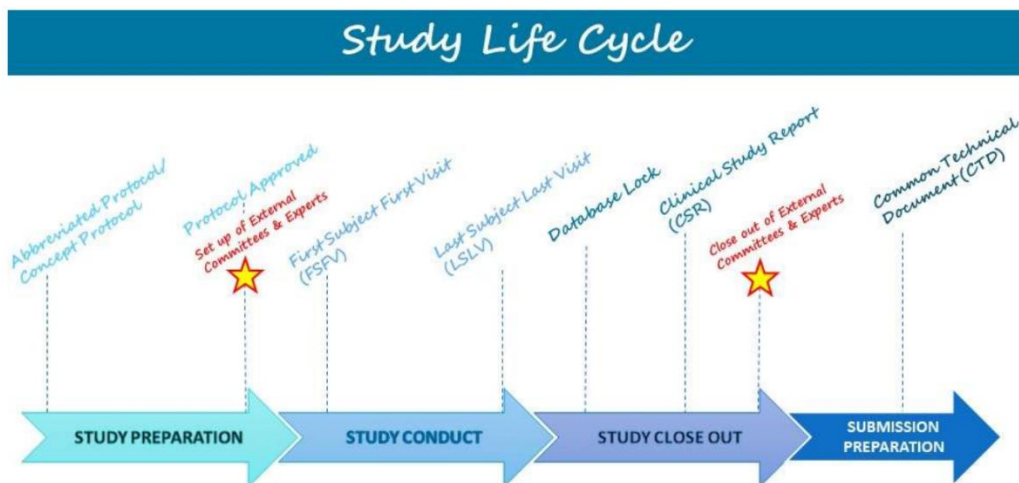


Figura 7 - Ciclo di uno studio clinico

### Processo di sottomissione

La start-up unit gestita dal CTARM si dedica alle attività di richiesta autorizzazione per gli studi all'health authority cioè all'autorità competente italiana (HA o AC -> AIFA) e ai comitati etici (CE).

Inoltre il team di Start up è in contatto con i CE, verifica la conformità del verbale dei CE, in caso di parere condizionale/sospensivo/negativo/positivo la Start-up è responsabile della predisposizione della lettera di risposta, che sarà finalizzata dal CPL (a seguito dell'escalation al Global Study team ove previsto) e redige un report settimanale per il monitoring team con i dettagli del processo etico e amministrativo

di ciascun centro (una volta che lo studio non è più in fase di avvio i report possono essere bisettimanali o mensili a seconda delle modifiche).

#### *Sottomissione del protocollo*

Per gli studi interventistici, gli allegati presenti nella documentazione da sottomettere all'Osservatorio per gli studi clinici (OsSC) sono divisi in:

- documentazione core (modulo di domanda, protocollo, sinossi, IB o RCP);
- documentazione per AC e CE (lettera di trasmissione AIFA, lista AC, documentazione farmaco, GMP, certificati, analisi, etichetta, informazioni del NIMP -> valutata solo dal CE che dà il parere unico);
- documentazione centro specifica (lettera di trasmissione CE, versamenti, CV, info, indennità, assicurazioni).

Il contenuto della domanda di ammissione e l'elenco degli allegati sono definiti sulla base del DM 21.12.2007.

Per gli studi globali il CTARM è responsabile della presentazione della CTA.

Per gli Studi Locali il CPL redige il modulo e gli allegati CTA in collaborazione con MA e CTARM e raccoglie tutte le informazioni tecnico-scientifiche necessarie per la preparazione del CTA.

Il CTARM richiede, inoltre, l'EUDRACT Number.

Durante il ciclo di vita dello studio devono essere inserite in OsSC le seguenti informazioni, ai sensi del DM 21.12.2007:

- Appendice 10: Appendice riepilogativa sul cambiamento dello stato dello studio in ciascun centro;
- Appendice 11: Dichiarazione di conclusione della sperimentazione del singolo centro;
- Appendice 12: Dichiarazione di conclusione del processo nella sua integralità;
- Sintesi dei risultati dello studio (rapporto di studio clinico).

Per gli studi osservazionali (studi osservazionali -> studi sui quali non si fornisce un farmaco ma si osserva il profilo di sicurezza di un farmaco già presente nella pratica clinica -> vedere profilo di sicurezza di un farmaco a lungo termine. No rischi e no procedure, fa già parte della pratica clinica e il paziente prende già il farmaco prima di entrare nello studio) AIFA viene solo informata dell'inizio e della fine dell'osservatorio con un breve form via mail.

Si dividono in prospettici (richiedono approvazione CE entro 45 giorni) e altri (solo notifica ai comitati etici, silenzio assenso dopo 60 giorni, non è richiesta approvazione scritta).

#### *Preparazione del CTA locale (protocollo e emendamenti)*

Lo specialista CTARM/CTARM/o CRO, ove applicabile, prepara il CTA locale in collaborazione con il CPL, garantisce la coerenza del CTA locale con il CTA globale e il

modulo di divulgazione di prova e inserisce le informazioni disponibili del CTA locale in Osservatorio. In caso di modifiche necessarie al CTA locale, il CTARM informa il Global Regulatory e gestisce le modifiche in base al feedback del Global Regulatory.

Il CPL conferma i centri coinvolti nello studio e la CSU CH (Country Head) dello Sponsor firma il modulo di domanda prima di inviarlo ad HA e EC.

#### *Investigator's Brochure management (IB)*

Nel caso in cui l'aggiornamento dell'IB sia classificato da Corporate come modifica sostanziale, sarà adottato il seguente flusso di trasmissione con l'obiettivo di non ritardare l'informazione agli investigatori in attesa della presentazione della modifica sostanziale:

Il MT invia l'IB aggiornata, ricevuta inclusa nel pacchetto CTA e ricevuta da CTARM, agli investigatori e informa gli investigatori che può essere implementato solo dopo l'approvazione di HA ed EC.

Il CTARM sottopone l'IB aggiornata ad HA ed EC per l'approvazione.

#### *Attività di sottomissione esternalizzate alla CRO*

Anche in caso di esternalizzazione di alcune attività a una CRO, la CSU (CPL e/o CTARM) è comunque responsabile della revisione dei seguenti documenti presentati ad HA:

- sottomissione iniziale;
- ogni emendamento;
- il contenuto del modulo di domanda e degli allegati.

#### *Attività relative ai CE per la sottomissione dei protocolli e degli emendamenti*

##### *Submission meeting*

Il CPL organizza il Submission meeting con la start-up unit quando è disponibile la data approssimativa del rilascio del CTA. La riunione di presentazione può essere saltata in caso di semplici modifiche che non richiedono la preparazione di documenti locali. Quando l'incontro di presentazione non è necessario, le date di presentazione devono essere concordate via e-mail con il CTARM una volta rilasciato il pacchetto CTA.

Inoltre, fornisce anticipatamente alla start-up l'elenco dei siti in modo da poter raccogliere informazioni su:

- date delle riunioni del CE;
- termine per la presentazione della documentazione;
- necessità di documentazione specifica del centro (compresi i consensi specifici del centro) o necessità di documentazione dal PI;
- contributo al CE.

Durante il Submission meeting si concorda:

- i tempi di presentazione;
- le date entro le quali il CPL deve mettere a disposizione la documentazione iniziale dello studio/modifica (al fine di poter garantire la presentazione entro i termini definiti durante l'incontro stesso);
- bonifico del contributo a HA/CE.

Il CTARM prepara il modello delle lettere di accompagnamento (cover letter) per il protocollo iniziale e gli emendamenti.

Il CPL garantisce che i requisiti minimi di approvazione del budget siano disponibili in tempo per la presentazione della documentazione ai CE.

*Preparazione della documentazione di sottomissione (protocollo iniziale e emendamenti)*

Per la sottomissione iniziale dello studio e degli emendamenti tutti i documenti da includere nel pacchetto di presentazione devono essere archiviati nella cartella corretta dal CPL dello studio e dallo specialista CTARM dello studio, a seconda delle diverse responsabilità documentali.

I documenti verranno caricati in OsSC secondo quanto archiviato nella cartella.

È responsabilità dello specialista CTARM presentare solo tramite OsSC, o aggiungendo una spedizione cartacea/CD-ROM per i CE o caricando la documentazione nel portale dei CE secondo le regole di ciascun Comitato Etico.

Solo una copia cartacea della lettera di accompagnamento viene inviata al PI del centro in caso di sottomissione iniziale e sottomissione degli emendamenti.

Una regola specifica è applicabile in caso di aggiornamenti dell'Investigator's Brochure: è responsabilità del CPL trasmettere le edizioni aggiornate dell'IB agli investigatori non appena l'IB viene inviata tramite pacchetto CTA, indipendentemente dalla sottomissione dell'emendamento.

Per il deposito in eTMF si applicano le seguenti regole:

- I documenti inviati ad HA devono essere caricati in eTMF dallo specialista CTARM;
- I documenti inviati ai CE devono essere caricati in eTMF dal CPA dello studio.

La stessa regola vale per i documenti di approvazione.

*Attività di supporto al “Ready to Go” e all'aggiornamento del database normativo internazionale*

Ready to Go → quando il centro ha a disposizione tutte le approvazioni normative, ha ottenuto il benessere etico e le autorizzazioni amministrative, CTARM fornisce il “Ready to go”.

Al momento del "Ready to Go" il CPL può richiedere il Greenlight regolamentare o recepire l'emendamento. L'e-mail pronta per l'uso deve essere caricata in eTMF o compilata in LSF cartaceo dal MT.

Le approvazioni e le autorizzazioni sono le seguenti:

- Autorizzazione normativa di HA (autorizzazione scritta);
- Parere Unico del CE coordinatore (protocollo e/o modifica);
- Parere positivo del CE del centro (protocollo e/o modifica);
- Contratto con il centro (sempre in caso di Ready to Go iniziale, solo se previsto in caso di modifiche);
- "Delibera" (solo se applicabile in caso di Ready to Go iniziale e in caso di modifiche).

Viene rilasciato un Ready to Go iniziale una volta per centro, quando quanto sopra elencato è disponibile.

Il Ready to Go per gli emendamenti viene rilasciato una volta per emendamento, non appena sono disponibili l'autorizzazione HA e il parere unico.

#### *Gestione delle Agreement Letter*

Il CPL prepara la Lettera d'intesa per il Principal Investigator (PI) e ottiene la firma di:

- CSU Head (capo della CSU)
- Principal investigator

in tempo per il Greenlight.

La start-up unit non è coinvolta nella gestione dell'Agreement Letter, è sotto la responsabilità del CPL.

#### *Il Contract flow in Italia*

Il contratto di studio specifico è predisposto dal CPL e finalizzato con il supporto del Contract specialist attraverso un incontro dedicato che sarà tempestivamente organizzato dal CPL.

I contratti specifici del centro possono essere preparati dallo Contract specialist (se applicabile) prima dell'invio.

Una volta inviato lo studio, la negoziazione del contratto con i centri è sotto la responsabilità del Contract specialist. In caso di modifiche legali richieste dai centri, il Contract Specialist deve discutere con l'Ufficio Legale. In caso di modifiche al budget richieste dai centri, queste devono essere approvate dal CPL prima dell'attuazione.

#### *Preparazione e gestione locale del modulo di consenso informato (ICF)*

Le Core Local Information (CLI) sono predisposte, approvate e aggiornate dal legale in collaborazione con CSU QL (per quanto riguarda le modifiche relative alle SOP

Global) e con il CTARM (per le modifiche legate alle normative) e costituiscono lo standard disponibile nella lingua locale.

Il modulo di consenso alla privacy è un documento distinto e separato dal Local ICF, ma complementare a questo, pertanto è obbligatorio. Le uniche eccezioni sono i modelli di consenso informato che già includono l'informativa sulla privacy al proprio interno, come la CLI per la partner incinta. Il template standard della privacy policy è elaborato, modificato e aggiornato dal Rappresentante Legale (legale e LPO) con il supporto di CTARM e CSU QL.

#### *EFPIA*

Il Codice EFPIA (Federazione Europea delle Industrie e Associazioni Farmaceutiche) costituisce la raccolta di regole etiche concordate dai membri EFPIA per la Promozione dei Medicinali presso gli Operatori Sanitari (HCP) e le interazioni con HCP, Organizzazioni Sanitarie (HCO) e Organizzazioni di Pazienti (OP), con l'intento di garantire che tali attività siano svolte nel rispetto dei più stringenti principi etici di professionalità e responsabilità.

Il CPL è responsabile della raccolta/revisione di tutti i TOV (Transfer of Value) relativi agli HCO e agli HCP relativi a ciascuno studio per la pubblicazione finale. Le spese comprendono:

- Commissioni EC,
- onorari del paziente,
- Spese ospedaliere,
- Spese di riunione dell'investigatore,
- ecc.

Nel caso in cui sia coinvolta una CRO, la CRO è responsabile della raccolta dei dati e dell'invio dei tracker completati al CPL.

Tutti i dati dovrebbero essere raccolti nel tracker EFPIA ogni 3/6 mesi, rivisti dal CPL e inviati a CTARM.

CTARM ha il compito di trasferire i tracker al Transparency Officer e di gestire eventuali domande sollevate dal Transparency officer.

#### *In Process Controll (IPC)*

Gli in-process controls (controlli interni al processo) e le performing quality checks (esecuzione dei controlli di qualità) sono un insieme di attività che assicurano che un determinato processo o attività operi costantemente al livello atteso di prestazioni di qualità.

Il CPL ha la responsabilità di garantire che l'IPC sia in atto. La scadenza e lo stato dell'IPC devono essere regolarmente condivisi con TL/QL su richiesta.

## Conduzione e requisiti di uno studio clinico

Gli studi clinici sono indagini sull'uomo, volte a scoprire gli effetti dei prodotti, identificare eventuali reazioni avverse o studiare il metabolismo dei medicinali, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e l'efficacia. Sono gestiti in modo tale da garantire che i diritti e il benessere dei partecipanti allo studio siano protetti e da garantire l'integrità, la tracciabilità e la qualità dei dati. Le attività relative allo studio sono condotte nel rispetto del protocollo e di tutti i piani di studio.

### Investigator brochure

Per condurre studi clinici interventistici, lo Sponsor deve garantire che siano disponibili sufficienti dati di sicurezza ed efficacia provenienti da studi non clinici e clinici per supportare l'esposizione umana (tossicologia, via di somministrazione, dosaggi, durata e popolazione da studiare).

I dati sulla sicurezza e l'efficacia provenienti da studi non clinici e clinici devono essere documentati nei dossier delle sperimentazioni cliniche e nella Investigator Brochure (IB).

L'IB deve essere redatta in lingua inglese secondo formato e contenuto standard stabiliti dalle unità operative competenti.

Quando richiesto dal Comitato Etico locale o dall'Autorità regolatoria locale o dai regolamenti locali, la versione inglese dell'IB deve essere tradotta nella lingua locale: questa deve comunque includere una dichiarazione che faccia riferimento al documento originale in inglese.

L'IB deve essere preparata in conformità ai requisiti del fascicolo tecnico comune elettronico (es. prontezza di presentazione, granularità dei documenti) per facilitare la revisione dei documenti da parte delle Autorità regolatorie.

I dati da inserire nell'IB devono essere riesaminati e convalidati dalle unità operative interessate che devono riesaminare anche eventuali revisioni dell'IB.

I principali cambiamenti tra due versioni successive devono essere tracciati in un documento di tracciabilità (tracking) e le versioni approvate dell'IB e dei tracking devono essere archiviate nel sistema di gestione elettronica dei documenti per la sottomissione. Qualsiasi copia o revisione di una IB deve provenire da questa fonte ufficiale.

L'IB deve essere una descrizione concisa, semplice e obiettiva dei dati non clinici e clinici rilevanti per lo studio da condurre.

Le informazioni contenute nell'IB devono:

- essere sufficienti per comprendere e rispettare il/i protocollo/i;
- fornire informazioni per supportare la gestione clinica dei partecipanti allo studio durante lo studio clinico interventistico.

L'IB deve contenere una sezione dedicata alle informazioni di riferimento sulla sicurezza (RSI) per valutare l'aspettativa di reazioni avverse gravi. La determinazione

della segnalazione dei singoli casi alle autorità regolatorie, ai comitati etici e agli investigatori deve basarsi su questa definizione di aspettativa.

Per un'indicazione o un regime approvato, la previsione di reazioni avverse gravi fornite nell'IB deve essere coerente con l'etichettatura e le differenze devono essere identificate e giustificate. Per i regimi o le combinazioni non approvati, invece, l'IB deve contenere l'RSI specifico per ciascun regime o combinazione di prodotti.

Ci deve essere una sola IB mondiale per prodotto che copra tutte le indicazioni e le formulazioni, ad eccezione di situazioni considerate casi particolari che devono essere giustificati dal team di progetto.

In casi eccezionali e urgenti, le nuove informazioni sulla sicurezza e i principali problemi di sicurezza devono essere comunicati agli investigatori, ai comitati etici e alle autorità regolatorie (a seconda dei casi) prima del rilascio di una versione rivista regolarmente pianificata dell'IB in occasione della revisione annuale. Questa comunicazione viene eseguita utilizzando il formato selezionato dal team di progetto. L'edizione corrente dell'IB deve essere fornita agli investigatori attivi, ai Comitati Etici e alle Autorità regolatorie.

#### Attività di start-up dello studio

A ciascuno studio deve essere assegnato un codice di riferimento unico per l'identificazione. Rimane invariato qualunque sia lo stato dello studio e non può essere riassegnato ad un altro studio.

Questo codice può essere creato non appena un progetto entra in fase di sviluppo o in qualsiasi momento durante lo sviluppo, e deve esserci un processo per controllare e convalidare la sua assegnazione.

#### Sistemi informatici

I sistemi informatici utilizzati per la gestione dello studio, la raccolta, l'elaborazione dei dati, l'analisi statistica, la randomizzazione e l'archiviazione devono essere validati.

Deve essere attuata una serie di procedure attinenti l'utilizzo di tali sistemi (es. manuale operativo del sistema, manutenzione del sistema, piano di continuità operativa), devono essere definiti anche i requisiti per l'uso di sistemi specifici (come la randomizzazione centralizzata o il Case Report Form elettronico (eCRF), la valutazione elettronica dei risultati clinici (eCOA) e i risultati elettronici riportati dai pazienti (ePRO)) e devono essere preparati i siti per il loro utilizzo quando inizia lo studio.

Un sistema di gestione dello studio (ad es. Clinical Trial Management System) deve essere mantenuto e aggiornato regolarmente per consentire il monitoraggio, il controllo e la comunicazione dello stato e dei progressi dello studio e il rispetto delle tempistiche.

L'accesso ai sistemi informatici deve essere protetto ed è determinato dall'ambito delle attività e dalle responsabilità dei ruoli assegnati. L'assegnazione del ruolo e la formazione sul sistema (training) sono prerequisiti per la concessione dell'accesso



agli utenti. L'accesso al sistema informatico, pertanto, è consentito solo a soggetti autorizzati e formati (inclusi investigatori e personale di cantiere), utilizzando un sistema di identificazione personale.

#### *Documenti di studio e Trial Master File (TMF)*

I documenti di studio devono essere in linea con i principi ALCOA+ (cioè Attribuibile, Leggibile, Contemporaneo, Originale, Accurato, Coerente, Completo, Duraturo e Disponibile), per garantire l'integrità dei dati.

Devono essere sviluppate istruzioni e guide utente per gli archivi di archiviazione elettronici e i sistemi di gestione dei documenti, per descrivere la creazione, la gestione e l'archiviazione dei documenti di studio.

I documenti di studio devono essere conservati dallo Sponsor, dallo sperimentatore o dall'istituzione e dai fornitori di servizi.

Quando la responsabilità e la gestione dell'archiviazione dei documenti di studio viene trasferita dallo Sponsor a un partner di co-sviluppo o delegata a un Fornitore di servizi, ciò deve essere specificato nel contratto.

I file dello Sponsor devono includere sia i documenti del prodotto che quelli dello studio prodotti a livello di unità operativa, globale, locale o del sito di studio. I fascicoli dello sperimentatore contengono documenti prodotti a livello di sede dello studio nonché documenti specifici e locali necessari per lo svolgimento dello studio. Lo Sponsor deve garantire che i file dello sperimentatore siano conservati secondo le buone pratiche applicabili (ad es. Buone pratiche cliniche (GCP)).

All'inizio dello studio deve essere stabilito un Trial Master File (TMF) e la sua integrità e sicurezza devono essere assicurate.

I requisiti di conservazione dei documenti devono soddisfare gli standard internazionali nonché eventuali requisiti aggiuntivi locali e dello Sponsor.

Gli autori e chi contribuisce alla redazione dei documenti sono responsabili della qualità e del contenuto dei documenti che sono sotto la loro responsabilità e devono garantire che i documenti siano archiviati nel TMF. Questi documenti devono essere archiviati tempestivamente e tracciati su base continuativa prima, durante e dopo lo studio secondo i requisiti internazionali e locali.

Eventuali problemi individuati durante una revisione del controllo di qualità dei documenti TMF devono essere risolti dal contribuente o da un suo delegato.

I documenti mancanti devono essere tempestivamente forniti se disponibili o identificati con corrispondente motivazione dell'omissione. Tutti i documenti depositati e archiviati per uno studio sono soggetti e devono essere prontamente disponibili per gli audit interni e per le ispezioni da parte delle Autorità regolatorie.

Qualsiasi documento di studio condiviso con soggetti esterni deve essere preventivamente riesaminato dalle parti interessate. Lo scambio telematico dei documenti di studio con soggetti esterni (es. Autorità di Vigilanza, Comitati Etici, Investigatori) deve essere sicuro.

Quando si trasferiscono record originali su altri supporti (ad es. da cartaceo a elettronico), il sistema di trasferimento deve essere descritto e documentato. Il trasferimento di file di documenti di studio (cartacei o elettronici) da un luogo all'altro deve essere tracciato e documentato per garantirne la tracciabilità e l'integrità. Anche i documenti cartacei originali firmati che richiedono una firma (ad es. contratti, consenso informato scritto dei partecipanti allo studio) devono essere conservati e archiviati.

La capacità di recuperare e riprodurre documenti di studio a lungo termine deve essere assicurata dallo Sponsor e dallo sperimentatore.

L'accesso in sola lettura può essere fornito a archivi elettronici o sistemi che ospitano elementi TMF. Per gli studi con TMF elettronico (eTMF), lo Sponsor deve garantire il controllo dell'accesso qualora gli ispettori dell'autorità regolatoria o i revisori interni richiedano l'accesso all'eTMF.

Negli studi in cieco, l'accesso ai documenti contenenti dati non in cieco deve essere limitato al personale non in cieco.

#### *Protocollo e consenso informato*

Per tutti gli studi clinici (locali, regionali, globali), una sinossi estesa (o un protocollo abbreviato o uno schema di studio o un protocollo concettuale), un protocollo, un emendamento del protocollo (se richiesto), un modulo di consenso informato (ICF) e un emendamento dell'ICF (se richiesto) devono essere sviluppati, rivisti e approvati. I suddetti documenti devono essere approvati dai rappresentanti designati dallo Sponsor prima della prima sottomissione del Comitato Etico e dell'Autorità regolatoria.

Quando richiesto dai Comitati Etici locali e dalle Autorità Regolatorie applicabili, le versioni inglesi del protocollo e dell'ICF devono essere tradotte nella lingua locale in conformità con le normative locali.

Il protocollo tradotto e l'ICF devono includere una dichiarazione che faccia riferimento al documento sorgente in lingua inglese. Deve essere comunque verificata la qualità delle traduzioni.

Devono essere disponibili e applicati modelli o liste di controllo (check list) approvati per le sinossi (estese), il protocollo abbreviato, il protocollo e l'ICF.

Ciascuna versione della sinossi estesa (o del protocollo abbreviato), del protocollo, del protocollo modificato, dell'emendamento ICF e dell'ICF deve essere conforme ai principi ALCOA+ per garantire l'integrità dei dati (ossia essere identificata da un numero di versione e da una data di versione).

La qualità di sinossi estesa (o protocollo abbreviato), protocollo, protocollo modificato, emendamento ICF e ICF, deve essere verificata prima della finalizzazione, per garantire che i requisiti di qualità dello Sponsor siano soddisfatti.

Prima della loro attuazione in ciascun paese, il protocollo, il protocollo modificato, l'ICF e l'emendamento all'ICF devono essere riesaminati e approvati da almeno un Comitato Etico e dalle Autorità regolatorie, a seconda dei casi, in modo che lo studio

clinico possa essere condotto presso il sito sperimentale secondo le buone pratiche applicabili e i requisiti internazionali e locali.

### Protocollo

Gli studi clinici devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato volto a supportare specifici obiettivi di ricerca. Il protocollo deve prevedere regole per l'esecuzione dello studio clinico in accordo con l'ambito scientifico, il profilo di sicurezza noto del prodotto e le normative internazionali.

Lo scopo del processo di revisione e approvazione deve garantire che uno studio:

- abbia una valida ipotesi scientifica;
- raccolga informazioni clinicamente e scientificamente rilevanti;
- sia finalizzato al raggiungimento degli obiettivi di studio;
- possa essere condotto in modo tempestivo e di qualità;
- sia fundamentalmente etico, garantisca il benessere e la sicurezza dello studio dei partecipanti;
- sia in linea con la strategia medica e normativa del prodotto;
- rispetti tutte le normative vigenti.

Il rispetto della privacy dei dati deve essere valutato quando la sinossi estesa (o il protocollo abbreviato) è pronto o almeno prima della finalizzazione del protocollo. La versione finale del protocollo e gli emendamenti al protocollo devono essere approvati dallo Sponsor e dagli investigatori. Per i progetti cofinanziati o di co-sviluppo, qualsiasi protocollo o emendamento al protocollo deve essere approvato da tutti i partner interessati.

Fatte salve le modifiche tipografiche o amministrative, la versione finale del protocollo e qualsiasi modifica al protocollo successivamente approvata devono essere modificate solo mediante un emendamento al protocollo. Il protocollo modificato deve documentare le modifiche apportate al protocollo approvato o al precedente protocollo modificato nonché la motivazione delle modifiche.

Lo Sperimentatore non deve attuare alcun protocollo modificato prima della sua revisione e approvazione documentata o parere favorevole rilasciato dal Comitato Etico e dall'Autorità regolatoria a seconda dei casi. L'eccezione è possibile quando è necessario per motivi di sicurezza eliminare un pericolo o un rischio immediato per i partecipanti allo studio o quando le modifiche riguardano solo aspetti logistici o amministrativi dello studio (ad esempio, cambio di monitor, numeri di telefono).

Per garantire che i partecipanti allo studio siano costantemente informati sulle nuove informazioni che potenzialmente influiscono sulla loro decisione di continuare a partecipare allo studio, il gruppo di studio deve valutare se il protocollo modificato può avere un impatto su altri documenti relativi allo studio clinico, in particolare sull'ICF.

Lo Sponsor e gli investigatori non devono approvare in modo prospettico o retrospettivo le deviazioni del protocollo (le cosiddette "deroghe al protocollo") per ampliare efficacemente l'ambito di un protocollo. Questo si applica ai criteri di

inclusione ed esclusione per i partecipanti allo studio, nonché a qualsiasi altro requisito del protocollo come i farmaci concomitanti vietati e le procedure richieste.

#### Consenso informato e considerazione dei partecipanti allo studio

Il processo di consenso informato deve garantire che i potenziali partecipanti allo studio o il loro rappresentante legalmente autorizzato o accettabile (LAR) siano informati del rischio prevedibile, dei benefici, dei vincoli e delle caratteristiche chiave dello studio in corso e della loro capacità di acconsentire liberamente a partecipare e a ritirarsi, se lo desiderano.

I requisiti del consenso informato e i metodi di comunicazione con i potenziali partecipanti allo studio devono aderire ai requisiti etici e garantirne il rispetto e la protezione.

Per tutti gli studi clinici, un ICF deve essere preparato tenendo in considerazione gli elementi minimi richiesti per lo sviluppo di un consenso informato secondo le buone pratiche, le normative applicabili e gli specifici requisiti locali. Le informazioni sull'ICF e sullo studio di base fornite al partecipante allo studio devono essere nella lingua locale del partecipante allo studio o del LAR.

L'ICF deve evitare il linguaggio tecnico e deve contenere tutte le informazioni rilevanti per la persona che parteciperà allo studio, comprese le informazioni chiave riguardanti la conduzione dello studio e gli obiettivi dello studio, e deve essere fornito in un formato e in una modalità che siano pratici e comprensibili per il partecipante allo studio o al LAR.

Prima della partecipazione del partecipante (prima di qualsiasi procedura dello studio clinico, raccolta di dati, eliminazione di farmaci proibiti) allo studio clinico:

- il partecipante allo studio o il LAR deve firmare e datare personalmente l'ICF;
- lo Sperimentatore o un suo incaricato che ha condotto la discussione sul consenso informato deve firmare e datare l'ICF.

Una copia del documento di consenso informato firmata e datata deve essere fornita al partecipante allo studio o al suo LAR mentre l'ICF originale deve essere conservato presso il sito investigativo.

Se si prevede che il consenso dei partecipanti allo studio sarà ottenuto in circostanze speciali o eccezionali, il metodo per ottenere il consenso informato deve essere specificato nel protocollo in conformità con i requisiti normativi applicabili.

Nell'ICF deve essere indicato quali categorie di personale avranno accesso ai dati codificati e quali categorie avranno accesso ai dati sull'identità dei partecipanti allo studio. Lo Sponsor, i suoi partner commerciali e non commerciali o le loro affiliate o società del gruppo possono avere accesso ai dati codificati dei partecipanti allo studio.

Tutte le finalità per le quali i dati possono essere utilizzati (obbligatori e facoltativi) devono essere elencate nell'ICF.

#### Revisione del modulo di consenso informato

L'ICF deve essere rivisto quando una nuova informazione importante (ad esempio, a seguito di una modifica del protocollo) che potrebbe essere rilevante per il consenso del partecipante allo studio diventa disponibile, in modo che il partecipante allo studio o il LAR possano avere l'opportunità di prendere in considerazione le nuove informazioni e decidere se desidera continuare la sua partecipazione allo studio clinico.

Quando il protocollo modificato comporta il nuovo consenso dei partecipanti allo studio, il gruppo di studio deve documentare tutti i processi di riconsenso e gestire le versioni approvate dell'ICF per garantire che la versione più aggiornata dell'ICF sia stata firmata dal partecipante allo studio o dal LAR.

#### Compenso e ritiro dei partecipanti allo studio

I partecipanti allo studio devono essere retribuiti secondo le normative vigenti e il compenso dei partecipanti allo studio deve essere rivisto dai Comitati Etici e dalle Autorità regolatorie (a seconda dei casi) attraverso il processo dell'ICF.

Un partecipante allo studio o il suo LAR può richiedere di interrompere la propria partecipazione allo studio clinico in qualsiasi momento. È necessario compiere tutti gli sforzi per continuare a raccogliere i dati sulla sicurezza per questi partecipanti allo studio. Il ritiro dallo studio clinico non fa impedire necessariamente la raccolta e l'utilizzo dei dati (soprattutto per i dati di sicurezza che continueranno ad essere raccolti), da parte dello Sponsor. L'importanza di raccogliere dati anche dopo l'interruzione dello studio deve essere spiegata al partecipante allo studio in modo semplice e non minaccioso attraverso il processo di consenso informato.

In uno qualsiasi di tali eventi, lo Sperimentatore informerà per iscritto lo Sponsor dello studio. Lo Sponsor deve verificare se qualsiasi legge applicabile richieda ulteriori passaggi relativi alla protezione dei dati.

Le informazioni relative alla revoca dell'eventuale consenso (ma non alla semplice revoca dallo studio) devono essere comunicate a tutti i laboratori che effettuano analisi e valutazioni campionarie, compresi i laboratori esterni (fornitori di servizi).

Il partecipante allo studio non è tenuto ad articolare le ragioni della sua decisione di revocare il consenso a partecipare allo studio o alla ricerca integrativa ma, quando tali ragioni sono disponibili, esse devono essere documentate.

Se lo Sponsor decide di terminare prematuramente lo studio, i partecipanti allo studio devono essere informati della decisione e della motivazione dello Sponsor.

Se uno sperimentatore decide di interrompere la partecipazione di un individuo, deve informare lo Sponsor e il partecipante allo studio della motivazione di tale decisione.

### *Case Report Form*

Lo Sponsor deve predisporre un documento stampato, ottico o elettronico per registrare e raccogliere tutti i dati dei partecipanti allo studio (Case Report Form (CRF)).

Il team di studio deve garantire la preparazione del CRF e dei documenti associati (come il Clinical Outcomes Assessment (COA)) e gli strumenti per raccogliere i dati dello studio in conformità con il protocollo.

Il CRF deve essere progettato per registrare i dati richiesti dal protocollo, dalle modifiche del protocollo e dai requisiti normativi applicabili e deve essere progettato in inglese per tutti gli studi internazionali.

I moduli CRF standard e le istruzioni di completamento devono essere utilizzati quando disponibili. L'uso di moduli CRF standard coerenti in tutto un programma o per una specifica indicazione o patologia facilita la combinazione di dati (data pooling) da studi diversi.

Quando applicabile, la CRF finale deve essere presentata ai Comitati Etici.

Lo Sponsor deve assicurarsi che le pagine del CRF riviste a causa di modifiche al protocollo non siano completate prima dell'approvazione dell'emendamento al protocollo da parte del Comitato Etico e dell'Autorità regolatoria.

I moduli compilati dai partecipanti allo studio, come il COA, devono essere disponibili nella lingua locale.

Il metodo di traduzione delle scale di autovalutazione deve essere conforme alla normativa a seconda della tipologia delle scale (es. scale pubblicate). Occorre comunque mettere in atto un processo per validare la traduzione delle scale di autovalutazione.

È necessario ottenere il permesso legale per utilizzare e tradurre gli strumenti COA, a seconda dei casi.

### *Team di studio*

Per ogni studio deve essere costituito un gruppo di studio con i rappresentanti delle funzioni chiave coinvolte. Il gruppo di studio è responsabile della pianificazione dello studio, dell'avvio, della conduzione, della chiusura e della rendicontazione, fino alla finalizzazione del rapporto di studio e all'archiviazione dei file di studio.

Lo Sponsor deve designare il personale medico qualificato disponibile a fornire consulenza su questioni mediche o questioni relative alla condotta dello studio.

L'esecuzione dello studio può essere affidata in tutto o in parte a Fornitori di servizi. Il gruppo di studio deve:

- avere un accordo contrattuale per eseguire il servizio;
- definire modelli di comunicazione, rendicontazione e presidio con i Service Provider.

Il gruppo di studio deve stabilire e tenere traccia dei tempi di studio dettagliati e del budget di studio durante tutto lo studio e garantire uno stretto follow-up e il completamento delle attività relative allo studio.

Per ogni studio clinico, il gruppo di studio deve definire i requisiti del medicinale sperimentale (IMP) (ad es. condizioni di spedizione e conservazione) e utilizzare un sistema per la gestione e la responsabilità dell'IMP e del medicinale ausiliario, a seconda dei casi. Devono essere seguiti anche i requisiti specifici del paese (ad es. per la spedizione e l'importazione di medicinali).

Il gruppo di studio deve inoltre garantire che tutti gli argomenti, i rischi o i problemi specifici dello studio siano regolarmente comunicati e discussi all'interno del gruppo di studio, in modo che siano intraprese e attuate le azioni più adeguate.

Devono essere documentati i rapporti e la supervisione dello studio in corso, l'allerta sui rischi, il piano di mitigazione dei problemi e le azioni correttive e preventive. Le azioni e le decisioni assunte durante le riunioni dei gruppi di studio, in particolare quelle relative alla gestione del rischio dello studio, devono essere documentate e distribuite ai dipartimenti interessati.

L'utilizzo di un laboratorio centrale, di laboratori convenzionati localmente o di altri laboratori (ad es. per analisi farmacocinetiche o farmacogenomiche) deve essere deciso dopo la discussione del gruppo di studio che coinvolga gli esperti appropriati, sulla base di:

- analisi da eseguire;
- popolazione target;
- tipo di parametri di laboratorio;
- sistemi di qualità di laboratorio in atto;
- istruzioni specifiche relative alla raccolta e al trasferimento di campioni e dati.

Il gruppo di studio deve garantire la gestione e il supporto degli audit e delle ispezioni (compresa la comunicazione dell'esito delle ispezioni alla direzione di linea e della qualità), nonché l'uso delle lezioni apprese.

Si deve mantenere un elenco dei membri del gruppo di studio e deve rimanere accessibile per identificare lo stato attuale e storico del personale dello Sponsor coinvolto nello studio, nonché qualsiasi persona responsabile di un'attività subappaltata per lo studio.

L'elenco dei membri del gruppo di studio deve specificare ogni singolo ruolo, nonché le date di inizio e fine del loro coinvolgimento nello studio.

#### *Qualifica e formazione del personale dello Sponsor e del sito di studio*

I membri del gruppo di studio devono:

- essere formati sulle procedure e sui sistemi aziendali e di studio;
- dimostrare di possedere le conoscenze necessarie per svolgere le attività di studio assegnate.

Prima di svolgere qualsiasi attività connessa allo studio, gli investigatori e il personale del sito investigativo devono:

- essere formati sulle procedure di studio;
- mostrare prove di possedere le conoscenze scientifiche e cliniche necessarie per condurre lo studio.

Tutti i membri del gruppo di studio, gli investigatori e il personale del sito devono essere formati e rispettare le buone pratiche (ad es. GCP per studi clinici) e altri requisiti normativi applicabili.

Lo Sponsor deve fornire al personale del sito sperimentale linee guida (ad es. istruzioni di completamento e correzione) e formazione su come raccogliere, gestire e riportare i dati. I fornitori di servizi devono essere formati sul protocollo, sulle modifiche al protocollo e su altri importanti documenti e processi relativi allo studio, nonché su qualsiasi documento sulla qualità dello Sponsor applicabile e altri requisiti normativi applicabili. I materiali di formazione per lo studio devono essere forniti o sviluppati dal gruppo di studio prima dell'inizio dello studio e aggiornati, se necessario, durante lo studio.

I gruppi di studio devono valutare la necessità di formazione per gli investigatori e il personale del sito, che sarà condotta attraverso riunioni degli investigatori, organizzate a livello locale o centrale, o durante le visite di avvio del sito.

Per tutta la durata dello studio, deve essere fornita una formazione aggiuntiva ogniqualvolta necessario a causa di modifiche del protocollo e cambiamenti nella gestione dello studio o per altri motivi quali ripetuti casi di deviazioni del protocollo, non conformità o aggiunta di nuovi membri del team di studio, sperimentatori o personale del sito.

L'istruzione, la formazione relativa allo studio e l'esperienza del personale del sito e del gruppo di studio devono essere documentate.

#### *Piano di studio*

I piani di studio devono essere elaborati per le attività chiave relative alla gestione degli studi usando i modelli di piano di studio predisposti.

Deve essere in atto un processo definito di revisione, aggiornamento e controllo delle versioni per i piani di studio che devono essere allineati al Piano di Gestione del Rischio dello Studio ove applicabile.

Le attività di gestione, convalida e revisione dei dati specifici dello studio e le attività biostatistiche devono essere definite nei piani di studio per garantire che i dati dello studio siano accurati e affidabili.

#### *Piano di monitoraggio (monitoring plan)*

Il piano di monitoraggio, o documento equivalente, è un documento di riferimento per i gruppi di studio che dettaglia le attività di monitoraggio. I requisiti specifici dello



studio per le attività di monitoraggio (compreso il processo e il livello di verifica dei dati alla fonte) devono essere definiti secondo il protocollo.

Il piano di monitoraggio deve definire i rispettivi impegni tra tutti i dipartimenti dello Sponsor coinvolti nonché qualsiasi Fornitore di servizi incaricato del monitoraggio, eventuali partner di co-sviluppo o altro soggetto coinvolto nella gestione dello studio. La prima versione del piano di monitoraggio e i relativi materiali di formazione devono essere disponibili prima della first study site initiation.

Il piano di monitoraggio deve essere aggiornato ogniqualvolta necessario per garantire la qualità del monitoraggio e della raccolta dei dati e l'aggiornamento del piano di monitoraggio deve essere preso in considerazione in sede di modifica del protocollo o quando si apportano modifiche alle procedure relative al monitoraggio.

I monitor devono essere formati su:

- il piano di monitoraggio prima dello svolgimento di qualsiasi attività di monitoraggio;
- tutti gli aggiornamenti del piano di monitoraggio.

Il completamento della formazione dei monitor sul piano di monitoraggio deve essere documentato.

#### Piano di analisi statistica

Il Piano di analisi statistica (SAP) deve fornire una descrizione completa delle sintesi e delle analisi dei dati pianificate e deve includere:

- definizioni della popolazioni in analisi;
- regole di derivazione;
- trattamento dei dati mancanti;
- valori anomali;
- dati spuri, per tutti i dati destinati ad essere riportati nel rapporto di studio.

Il SAP deve essere presentato alle Autorità regolatorie, quando richiesto, e deve essere preparato quando previsto nel protocollo. Se eccezionalmente non è richiesto un SAP, le considerazioni sull'analisi statistica devono essere dettagliate nel protocollo e nel rapporto di studio. Quando non è richiesto un SAP, i dettagli tecnici necessari per eseguire l'analisi statistica sono documentati in un altro documento (ad es. Documento tecnico statistico).

Il SAP deve essere:

- preparato utilizzando il modello applicabile;
- datato, la versione deve essere controllata e approvata (comprese eventuali modifiche) dallo Sponsor al prima del database lock.

Qualsiasi modifica sostanziale alle analisi statistiche dopo la finalizzazione del protocollo, ma prima del database lock, deve essere descritta e la ratio spiegata nelle modifiche al SAP o al protocollo.

Eventuali modifiche sostanziali alle analisi statistiche effettuate dopo il blocco del database devono essere descritte nel rapporto di studio.

#### *Configurazione del sito investigativo*

##### *Assicurazione per studi clinici*

I gruppi di studio devono garantire che le disposizioni per l'assicurazione di responsabilità civile siano in atto per tutti i paesi partecipanti e i siti di studio, secondo i requisiti normativi locali per coprire la responsabilità dello Sponsor dello studio.

La documentazione richiesta (quale polizza assicurativa o certificato di assicurazione) deve essere ottenuta, aggiornata ogniqualvolta necessario, presentata ai Comitati Etici e alle Autorità regolatorie e conservata nel TMF.

In caso di reclami per lesioni dovute allo studio o danni a terzi, deve essere seguita la procedura definita per la gestione di tali reclami.

##### *Qualificazione del sito investigativo*

La scelta del sito di indagine e dell'Investigatore deve basarsi su una qualificazione del sito. Lo Sponsor è responsabile della decisione finale di selezionare uno sperimentatore e il sito sperimentale (o delegati autorizzati a livello locale per gli studi post-marketing).

La visita di qualificazione deve essere effettuata in loco o a distanza. Devono comunque essere documentate le ragioni per effettuare la visita in loco o a distanza, nonché la qualifica del sito investigativo e dell'Investigatore.

Il potenziale sperimentatore e il sito sperimentale devono essere valutati per verificare che:

- lo sperimentatore possieda una qualifica, istruzione, formazione ed esperienza nella conduzione di studi clinici;
- lo sperimentatore e il personale del sito non abbiano alcuna squalifica, restrizione o interdizione interna o esterna alla ricerca clinica da parte di un'Autorità regolatoria o di altro organismo professionale; questo viene verificato attraverso fonti esterne pubblicamente disponibili, registri e database dello Sponsor;
- abbia a disposizione personale qualificato, risorse, strutture, attrezzature e sistemi;
- sia stata fornita la prova di un numero sufficiente di partecipanti allo studio potenzialmente ammissibili.

In caso di cambio di Sperimentatore o di risorse, strutture, attrezzature e sistemi durante lo studio in corso, deve essere eseguita una nuova valutazione del titolo e della formazione richiesta.

### Inizio del sito investigativo

Prima dell'avvio del sito è necessario ottenere il parere favorevole dei Comitati Etici e l'approvazione delle Autorità regolatoria. I documenti essenziali devono essere raccolti prima di avviare un sito investigativo.

Il Contratto per lo Sperimentatore è un accordo tra lo Sponsor e lo Sperimentatore o l'Ente (o entrambi). Include termini e condizioni per condurre uno studio clinico. È preparato per i siti che sono stati selezionati per partecipare allo studio e deve essere completamente eseguito prima o durante la visita di inizio del sito (site initiation visit, SIV).

Le visite di avvio del sito dello studio devono essere eseguite in loco o a distanza per garantire che tutte le procedure dello studio siano riesaminate con lo sperimentatore e il personale del sito coinvolto nello studio.

Il gruppo di studio deve:

- garantire che il personale dello studio sia formato sulle GCP (se applicabile), sul protocollo della sperimentazione clinica e sulle attività di gestione del sito (incluso, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, l'ottenimento del consenso informato, l'esecuzione delle procedure dello studio, la segnalazione dei dati e della sicurezza, la gestione, l'amministrazione e la responsabilità del Medicinale Ausiliario (AxMP) e la manipolazione di campioni biologici);
- esaminare come il sito prevede di gestire le attività di studio (es. ottenimento del consenso informato, interazioni con i Comitati Etici e le Autorità di regolamentazione);
- verificare che sia documentato il rispetto dei requisiti normativi da parte dei Comitati Etici;
- garantire che sia concesso l'accesso ai documenti originali e completi;
- valutare gli elementi chiave (documentazione del sistema e stato di convalida, audit trail, diritti di accesso, controllo delle modifiche, supporto utente, archiviazione, backup e sicurezza del sistema) di qualsiasi sistema informatico utilizzato per la gestione dei documenti di origine e concordare un approccio per condurre la verifica dei dati di origine;
- valutare le apparecchiature specifiche necessarie per condurre lo studio, comprese le apparecchiature per la comunicazione dei dati (ad es. eCRF, ePRO, eCOA, eConsent);
- garantire che qualsiasi delega pianificata di compiti relativi allo studio da parte dello Sperimentatore al personale del sito sia documentata;
- ricordare agli Sperimentatori la loro responsabilità di informare immediatamente lo Sponsor in caso di eventi imprevisti (es. ispezione normativa, evento di sicurezza, reclamo sul prodotto, escursione termica, rottura della catena del freddo).

## *Processamento e validazione dei dati di studio*

### Protezione dati

La raccolta e il trattamento dei dati personali devono essere effettuati in conformità alle leggi e ai regolamenti locali applicabili e devono essere seguite le regole definite dallo Sponsor in materia di protezione dei dati.

L'autorizzazione a presentare dati clinici e report per l'accesso pubblico su un sito web dedicato dell'Agenzia europea per i medicinali deve essere conforme ai relativi requisiti normativi.

Un codice identificativo univoco del partecipante allo studio deve essere utilizzato per proteggere l'identità del partecipante allo studio consentendo la connessione di tutti i dati relativi a uno specifico partecipante allo studio.

### La sicurezza dei dati

Lo Sponsor deve mantenere un sistema di sicurezza che impedisca l'accesso non autorizzato ai dati clinici e un elenco dei soggetti autorizzati ad apportare modifiche ai dati.

I dati devono essere protetti dalla distruzione, accidentale o intenzionale.

### Integrità e tracciabilità dei dati

Lo Sponsor deve mettere in atto processi per garantire che i dati clinici soddisfino gli standard richiesti di integrità dei dati.

Qualsiasi modifica o correzione dei dati deve essere datata, esplicita (se necessario), non deve oscurare l'iscrizione originaria e deve identificare l'autore della modifica.

Il controllo deve essere assicurato in ogni fase del trattamento dei dati, compreso il trasferimento o il caricamento elettronico.

L'uso degli audit trail e di altre misure di sicurezza deve garantire che siano avvenute solo aggiunte o modifiche autorizzate di informazioni nel registro elettronico. Anche questo fornisce un mezzo per ricostruire i dettagli significativi sulla condotta dello studio e la raccolta dei dati di origine necessari per verificare la qualità e l'integrità dei dati.

Devono essere stabiliti controlli per garantire che la data e l'ora del sistema siano corrette, quando i dati vengono copiati o trasferiti deve esserci una definizione di quali siano i dati di origine e l'ubicazione e l'identificazione dei dati di riferimento devono essere documentati.

Inoltre, devono essere predisposti sistemi e processi per garantire che il trattamento in cieco sia mantenuto come stabilito dal protocollo durante la raccolta, il trasferimento e la gestione dei dati.

### Controllo della qualità dei dati

Le attività di elaborazione e validazione dei dati clinici devono essere condotte secondo processi prestabiliti e documentati con livelli di qualità richiesti predeterminati.

I controlli di qualità devono essere applicati a ciascuna fase del trattamento dei dati, compresa la programmazione, per garantire che tutti i dati siano affidabili e siano stati trattati correttamente.

### *Pre-requisiti per l'acquisizione dei dati*

#### Standard globali per i dati clinici

Ove applicabile, devono essere sviluppati e utilizzati gli standard globali per i dati clinici per fornire un linguaggio comune per l'uniformità e la comparabilità nella raccolta e nell'uso dei dati e l'interoperabilità con gli operatori sanitari, le agenzie governative e le autorità di regolamentazione.

Gli standard devono essere coerenti con gli standard riconosciuti a livello internazionale come International Council for Harmonization (ICH), Clinical Data Interchange Standards Consortium, Health Level Seven International e con altri standard utilizzati per protocollo, analisi e reporting.

#### Configurazione e test del database

La tecnologia di acquisizione dei dati (ad es. Acquisizione elettronica dei dati, carta, fax) deve essere determinata all'inizio dello studio.

Il sistema di gestione dei dati deve essere progettato per allinearsi ai processi connessi e per prevenire errori nella creazione, modifica, manutenzione, archiviazione, reperimento o trasmissione dei dati.

La progettazione della banca dati dello studio all'interno dei sistemi di gestione dei dati clinici deve essere sviluppata per essere coerente con il protocollo e le modifiche al protocollo.

Lo Sponsor deve garantire che i dati provenienti da diversi sistemi utilizzati per l'elaborazione dei dati (ad es. Interactive Response Technology (IRT), laboratori centrali, eCOA, ePRO, eConsent) possano essere mappati con i Global Clinical Data Standards dello Sponsor (se utilizzati) per consentire per la compilazione dei dati.

Il test delle strutture del database dello studio e delle schermate di immissione dei dati deve essere eseguito per garantire la conformità al protocollo e alle modifiche del protocollo (e CRF per l'acquisizione dei dati su carta), prima che il database venga rilasciato in produzione. I test devono essere condotti secondo le specifiche, documentando tutti i test e le problematiche e garantire che vengano generate prove obiettive di test.

Quando vengono apportate modifiche al database, devono essere impostati processi specifici per la gestione dei problemi di controllo delle modifiche, con la determinazione di quando sarà necessario ripetere il test a causa delle modifiche.

Eventuali discrepanze di dati devono essere individuate tramite controlli automatici di modifica e risolte tramite query nell'ambito del processo di convalida dei dati. I controlli di modifica devono essere testati prima del rilascio in produzione, comprese eventuali modifiche ai controlli di modifica.

Svolgimento dello studio clinico

*Attività di randomizzazione*

Generazione di elenchi di randomizzazione

Il cieco e la randomizzazione sono metodologie utilizzate per evitare possibili selezioni e distorsioni accidentali in uno studio clinico.

Durante la successiva analisi dei dati dello studio, la randomizzazione fornisce una solida base statistica per la valutazione quantitativa delle prove relative agli effetti del trattamento.

In questo caso, il termine "braccio di randomizzazione" viene utilizzato per designare il trattamento, la sequenza di trattamento o un sottoinsieme specifico.

Vengono utilizzati elenchi di imballaggio (packaging list, per identificare i kit di trattamento durante le operazioni di confezionamento) e elenchi di soggetti (subject list, per assegnare bracci di randomizzazione ai soggetti).

Lo Sponsor deve assicurarsi che l'elenco degli imballaggi e l'elenco dei soggetti seguano le proprie specifiche, nonché verificare che entrambe le specifiche siano coerenti.

I numeri di trattamento devono essere univoci all'interno di uno studio clinico.

Lo Sponsor deve garantire che l'accesso alle liste di randomizzazione sia limitato e che l'integrità e la riservatezza di tali liste siano mantenute nel tempo, a partire dalla loro generazione fino al processo di pulizia del database e di rilascio del codice completo per l'analisi.

Lo schema di randomizzazione non deve consentire lo smascheramento (parziale o incompleto) a persone non autorizzate.

Elenco soggetti

Per gli studi clinici randomizzati, aperti o in cieco, deve essere generato un elenco di soggetti che specifichi l'ordine di allocazione del braccio di randomizzazione o un algoritmo di allocazione nel caso di randomizzazione dinamica.

Le liste di soggetti, o algoritmo in caso di randomizzazione dinamica, devono essere:

- generate prima dell'inizio dello studio clinico;
- uniche;
- riproducibili.

Né il personale del sito né il gruppo di studio locale dello Sponsor devono essere a conoscenza di alcun dettaglio dello schema di randomizzazione che potrebbe facilitare la prevedibilità.

#### Lista di imballaggio

Per qualsiasi studio con imballaggio specifico per soggetto (in cieco o in etichetta aperta), i kit di trattamento devono essere imballati secondo l'elenco di imballaggio e identificati dai numeri di trattamento riportati sulle etichette.

L'elenco degli imballaggi deve essere generato prima dell'inizio dello studio clinico, ma durante lo studio possono essere creati elenchi di imballaggi aggiuntivi.

La lista degli imballaggi deve essere stratificata quando i trattamenti sono confezionati secondo uno o più fattori (es. età, sesso).

In casi eccezionali, qualora vi sia la necessità di aggiornare la distinta di imballaggio al di fuori del sistema informatico validato, gli eventuali aggiornamenti devono essere rivisti, documentati e autorizzati dalla Direzione.

Le liste di randomizzazione devono essere generate secondo gli schemi di randomizzazione.

Gli schemi di randomizzazione devono essere definiti considerando:

- informazioni sul protocollo compreso il disegno dello studio clinico, i gruppi di trattamento, le sequenze di trattamento (per il disegno a periodi multipli), il rapporto di allocazione, il numero di strati, il numero previsto di soggetti da arruolare e qualsiasi altro criterio applicabile;
- informazioni sulla condotta dello studio clinico (ad es. numero di paesi partecipanti allo studio clinico, numero di sedi, numero minimo e massimo di soggetti per sede);
- vincoli di fornitura (ad es. vincoli di confezionamento, distribuzione di medicinali sperimentali).

L'elenco di imballaggio finale deve essere generato quando le specifiche di imballaggio sono finalizzate.

#### Invio e archiviazione dell'elenco di randomizzazione

Gli elenchi di randomizzazione devono essere archiviati in modo sicuro dallo Sponsor o da un consulente (ad es. Comitato per il monitoraggio dei dati) in modo tale da

garantire che l'accesso sia limitato alle sole persone autorizzate e che il cieco sia mantenuto durante lo studio clinico.

L'eventuale invio di liste di randomizzazione, sia elettroniche che cartacee, deve essere effettuato in modo sicuro e documentato.

Dopo l'invio delle liste di randomizzazione, l'integrità dei dati deve essere garantita con un controllo di qualità documentato.

Per il processo di randomizzazione non centralizzato, lo sperimentatore deve assicurarsi che l'elenco di randomizzazione sia conservato in un luogo sicuro presso il sito dello studio clinico.

#### Assegnazione del trattamento

I soggetti non devono essere randomizzati finché non hanno soddisfatto tutti i criteri per l'ingresso nello studio clinico, come da protocollo. I partecipanti allo studio sono considerati randomizzati una volta assegnati ad un numero di trattamento o ad un braccio di randomizzazione, ove applicabile.

L'assegnazione del braccio di randomizzazione deve seguire l'ordine dell'elenco dei soggetti.

Devono essere in atto metodi per garantire che l'inclusione dei partecipanti allo studio in uno studio clinico non possa essere influenzata dalla conoscenza dello sperimentatore dell'allocazione del successivo braccio di randomizzazione.

#### Rilascio del codice

Per qualsiasi studio clinico randomizzato in cieco o in aperto in cui i numeri di trattamento sono assegnati ai partecipanti allo studio, il rilascio del codice deve fornire la corrispondenza tra l'identificazione del partecipante allo studio e il prodotto, utilizzando il numero di trattamento assegnato.

I tempi (durante o dopo il completamento dello studio clinico) e le condizioni (es. piano di analisi approvato, blocco database documentato) per il rilascio del codice devono essere definiti nel protocollo o nelle procedure.

Il rilascio del codice deve essere effettuato per le analisi definite nelle procedure, quali:

- analisi statistiche iniziali, intermedie o finali;
- analisi di farmacocinetica (PK);
- analisi farmacocinetiche di popolazione;
- bioanalisi;
- analisi per la revisione dei dati da parte di un comitato indipendente.



Quando un'attività richiede il rilascio del codice prima del blocco finale del database, la distinta di imballaggio (parziale o completa) deve essere rilasciata solo ai soggetti incaricati dell'attività.

Qualsiasi rilascio di codice non pianificato deve essere eccezionale, giustificato e autorizzato.

La documentazione relativa al rilascio del codice deve essere conservata e archiviata.

#### Rottura del codice

Per gli studi clinici in cieco, un processo di decifrazione del codice deve essere implementato in due situazioni per consentire l'identificazione del trattamento per un unico soggetto nello studio clinico:

- in caso di emergenze mediche, in qualsiasi momento durante lo studio clinico. Questo è considerato solo quando la conoscenza dell'incarico di trattamento è ritenuta essenziale per la cura del soggetto. In tal caso, lo Sperimentatore dovrà documentare e spiegare tempestivamente allo Sponsor l'eventuale smascheramento anticipato del prodotto;
- a fini regolamentari da un rappresentante di farmacovigilanza o di sicurezza.

Lo Sponsor deve garantire che tutto il materiale (ad es., IRT e materiale per decifrare i codici) necessario per la decodifica dei codici sia disponibile presso i siti dello studio clinico prima dell'inizio dell'iscrizione e che gli sperimentatori siano formati sul processo di decifrazione dei codici.

In caso di violazione di un codice, il soggetto che ha richiesto la violazione del codice, o ne viene a conoscenza, non deve rivelare l'identificazione del trattamento se non se richiesto da altre procedure applicabili.

#### Attività di routine per il monitoraggio del sito

Il gruppo di studio deve:

- verificare attraverso regolari visite in loco o a distanza che lo Sperimentatore conduca lo studio clinico in conformità con la versione finale del protocollo e con sue modifiche, tutti i piani di studio applicabili, le GCP e i requisiti normativi applicabili;
- monitorare l'iscrizione dei partecipanti allo studio e, se applicabile, garantire che il numero di partecipanti allo studio arruolati non superi la soglia per il tasso e il numero concordati, senza approvazione, sulla base di una valutazione della qualità del sito sperimentale;
- verificare che i dati degli studi riportati siano accurati e completi attraverso la revisione delle CRF e dei documenti di origine sulla base di regole predefinite di verifica dei dati di origine e che le CRF siano firmate;
- prestare particolare attenzione all'identificazione e documentazione di problematiche e scostamenti, e al follow-up attraverso azioni correttive e preventive fino alla risoluzione;

- segnalare immediatamente qualsiasi grave non conformità GCP e qualsiasi sospetto di cattiva condotta scientifica ai gruppi di studio locali e globali (local e global team) e alla gestione della qualità (quality management) per ulteriori indagini;
- partecipare alle indagini coordinate dalla direzione della qualità ed eseguire le azioni richieste (ad esempio, ristabilire e garantire la conformità o la chiusura anticipata del sito).

Tutte le attività di monitoraggio del sito devono essere documentate in un rapporto di visita (visit report).

I rapporti sulle visite per la qualificazione, l'avvio, il monitoraggio di routine e la chiusura del sito devono essere preparati, riesaminati e approvati in modo tempestivo.

La comunicazione con i siti di indagine deve essere documentata e conservata secondo le procedure applicabili.

Eventuali modifiche, compreso il personale e le strutture, devono essere gestite e le relative azioni documentate.

Lo Sponsor deve raccogliere, registrare, rivedere tutte le informazioni relative alla sicurezza del prodotto sperimentale e notificare agli sperimentatori, ai comitati etici e all'Autorità Regolatoria le reazioni avverse ai farmaci, come previsto dai requisiti normativi applicabili. Lo Sponsor è tenuto a notificare tempestivamente all'Autorità Regolatoria, ai Comitati Etici e agli investigatori i risultati che potrebbero influire negativamente sulla sicurezza dei soggetti, influenzare lo svolgimento dello studio o alterare l'approvazione o il parere favorevole dei Comitati Etici per continuare lo studio.

Inoltre, lo Sponsor deve assicurarsi che il dossier di studio dello sperimentatore sia accurato e completo.

#### Gestione delle deviazioni

Qualsiasi deviazione o non conformità da un Regolamento o da un'istruzione approvata o da uno standard stabilito (ad es. Documenti di qualità dello Sponsor, Politiche) o qualsiasi guasto dei sistemi relativi a GxP deve essere considerato e gestito come una deviazione.

Devono essere in atto processi per prevenire, rilevare, intensificare, indagare, correggere e segnalare deviazioni.

Le deviazioni devono essere discusse all'interno del gruppo di studio per garantire che le azioni necessarie siano intraprese in modo tempestivo. Si tratta di questioni:

- relativi alla non conformità GCP;
- che possono pregiudicare i diritti, la sicurezza e il benessere dei partecipanti allo studio, l'integrità dei dati.

Per gli studi clinici interventistici, i casi di cattiva condotta scientifica e di grave non conformità alla GCP devono essere tempestivamente segnalati alle Autorità regolatorie.

Il gruppo di studio deve valutare se le azioni intraprese dallo sperimentatore o da un membro delegato del gruppo dello sperimentatore sono in linea con i requisiti del protocollo, ICH GCP e le normative applicabili.

Lo Sperimentatore non deve attuare alcuna deviazione o modifica del protocollo senza l'accordo dello Sponsor e previa revisione e approvazione documentata o parere favorevole da parte del Comitato Etico di un emendamento, salvo ove necessario per eliminare uno o più rischi immediati per i partecipanti allo studio.

I rischi per la qualità ad alto impatto devono essere comunicati dall'unità operativa per la qualità all'alta dirigenza.

### *Acquisizione dei dati*

#### Studi che usano moduli cartacei del Case Report Form

Tutti i dati raccolti su CRF cartacei devono essere inseriti nella banca dati ed eventuali eccezioni devono essere documentate.

Deve essere in atto un processo di tracciabilità per garantire che tutti i CRF e i moduli di richiesta siano inseriti nel database dello studio. Per l'inserimento dei dati, deve essere in atto un processo per garantire i livelli di qualità dei dati richiesti pre-specificati.

Qualsiasi altro metodo deve rimanere eccezionale e deve essere giustificato e documentato.

#### Trasferimento e caricamento elettronico dei dati

Lo Sponsor deve disporre di un sistema e di una metodologia che consentano il trasferimento e il caricamento di file di dati e garantiscano l'affidabilità del contenuto finale.

Per tutti i tipi di dati esterni, lo Sponsor deve fornire specifiche dettagliate del file al Fornitore di servizi e aggiornarle secondo necessità.

I programmi utilizzati per caricare dati esterni nel sistema di gestione dei dati devono essere convalidati. La convalida dei programmi utilizzati per caricare i dati esterni nel sistema di gestione dei dati deve includere un test del file del fornitore di servizi secondo le specifiche. Le prove di convalida del fascicolo del prestatore di servizi devono essere ripetute in caso di modifiche alle specifiche del fascicolo durante lo svolgimento dello studio.

Tutti i dati esterni caricati devono essere verificati. I controlli devono essere parte del processo di verifica del carico dei dati, per garantire che i dati siano forniti nel formato previsto e siano validi, completi e coerenti con i documenti di specifica.

La responsabilità ultima per la qualità e l'integrità dei dati esterni deve spettare allo Sponsor.

#### *Elaborazione dei dati*

Nessuna modifica o correzione ai dati riportati può essere effettuata dallo Sponsor senza esplicita approvazione documentata da parte dello Sperimentatore. Lo Sponsor deve disporre di procedure scritte per garantire che le modifiche o le correzioni alle CRF apportate dai rappresentanti designati dello Sponsor siano necessarie e, in tal caso, siano documentate e approvate dallo Sperimentatore.

Le procedure garantiscono che le modifiche o le correzioni nelle CRF apportate dai rappresentanti designati dello Sponsor siano essere descritte nei piani di studio.

Se i dati vengono trasformati durante l'elaborazione (cioè variabili derivate), deve sempre essere possibile confrontare i dati originali con i dati elaborati.

Quando i dati sono utilizzati per effettuare analisi dei dati a fini di invio, pubblicazione o qualsiasi comunicazione esterna, deve essere predisposto un sistema che consenta di riprodurre, in qualsiasi momento, gli stessi dati consegnati.

Per ottenere la coerenza e l'affidabilità dei dati raccolti, deve essere in atto una risoluzione delle discrepanze o un processo di interrogazione. Lo Sponsor deve effettuare la riconciliazione dei dati quando, durante uno studio, vengono utilizzate più banche dati.

#### *Codifica dei dati*

Il Dizionario medico per le attività di regolamentazione e il Dizionario dei farmaci dell'Organizzazione mondiale della sanità devono essere utilizzati per codificare rispettivamente la terminologia degli eventi avversi e i trattamenti farmacologici e altri dati secondo necessità, in modo standardizzato.

La codifica dei dati deve essere eseguita su base continuativa per ogni studio e la verifica della coerenza e dell'accuratezza della codifica deve essere eseguita prima del blocco del database o di qualsiasi traguardo importante.

Per qualsiasi analisi sui dati aggregati (ad es. sintesi della sicurezza clinica nel CTD, IB), i dati devono essere ricodificati con l'ultima versione del dizionario disponibile al momento dell'analisi.

Per le banche dati condivise, la codifica originale deve essere conservata per valutare l'impatto delle modifiche sull'analisi dei dati dopo la ricodifica.

#### *Convalida e revisione dei dati*

Le attività di validazione dei dati devono essere svolte per garantire la completezza, la coerenza e la qualità dei dati raccolti.

Il processo di validazione dei dati deve essere definito nel piano di studio, il quale dovrebbe prevedere verifiche automatiche e un riesame manuale.

La qualità dei dati aggregati deve essere monitorata per rilevare segnali di potenziale non conformità grave alle GCP o potenziale cattiva condotta scientifica o problemi che potrebbero influenzare negativamente i diritti, la sicurezza o il benessere dei partecipanti allo studio.

Le azioni correttive per i problemi individuati durante la revisione dei dati devono essere attuate, seguite e documentate.

Per gli studi clinici interventistici, una revisione di tutte le informazioni mediche a livello di singolo partecipante allo studio deve essere eseguita da rappresentanti qualificati per garantire un'elevata qualità e dati pertinenti. Per gli studi non interventistici, la necessità di tale revisione deve essere valutata all'inizio dello studio.

La qualità dei dati comunicati deve essere assicurata da procedure di convalida e relativi quesiti per risolvere i dati incompleti, incoerenti, mancanti, poco chiari o discutibili.

#### *Database Lock*

La banca dati deve essere bloccata per evitare ulteriori modifiche ai dati di studio. Essa deve raggiungere il livello di qualità richiesto prima di essere bloccata e di procedere all'analisi statistica.

Il processo di blocco del database deve essere documentato e il sistema deve garantire che nessun dato possa essere modificato una volta che il database è stato bloccato.

Una volta bloccato il database dello studio, lo sblocco del database deve:

- rimanere eccezionale;
- non essere effettuato senza una valutazione completa delle modifiche richieste e del loro impatto sui dati e sugli obiettivi del protocollo.

In caso di sblocco di una banca dati, la valutazione delle modifiche richieste e il loro impatto sui dati e sugli obiettivi del protocollo devono essere documentate e autorizzate dalla direzione.

Un database sbloccato deve seguire lo stesso processo di notifica o approvazione del blocco iniziale del database.

#### *Attività statistiche*

L'input statistico deve essere fornito durante tutto il ciclo di vita del prodotto per garantire l'integrità, l'affidabilità e l'interpretazione dei risultati relativi alla qualità, all'efficacia e alla sicurezza del prodotto.

I metodi statistici e gli algoritmi selezionati per l'uso nelle analisi devono essere corretti sia da un punto di vista teorico che pratico e devono essere specificati nel

protocollo prima dell'inizio dello studio, come minimo quelli utilizzati per raggiungere gli obiettivi primari.

Per gli studi clinici cardine, dettagli importanti del disegno dello studio, della conduzione e delle caratteristiche principali delle analisi statistiche proposte, comprese le analisi intermedie e precoci, devono essere specificate nel protocollo. Lo strumento utilizzato per analizzare i dati da trasmettere alle Autorità di regolamentazione deve essere validato.

La programmazione delle analisi statistiche deve garantire lo sviluppo di un codice di programmazione affidabile, mantenibile, efficiente e auto-documentabile.

La documentazione deve accompagnare i codici di programmazione per garantire la chiarezza delle istruzioni e per facilitare la convalida e la manutenzione.

Tutti i programmi statistici (e relativa documentazione) devono essere redatti in lingua inglese e i metodi statistici e l'interpretazione dei risultati delle analisi statistiche devono essere descritti nella relazione finale di studio.

Tutti i risultati dell'analisi statistica devono essere prodotti secondo i principi di programmazione applicabili e, così come qualsiasi derivazione o trasformazione dei dati, devono essere sottoposti a controllo di qualità a un livello che dipende dalla natura dell'attività e dall'impatto dei risultati.

Il controllo della qualità dei risultati statistici deve essere effettuato nelle fasi critiche dell'analisi statistica. Il metodo e il tipo di controllo della qualità effettuato devono essere dettagliati in un piano di validazione della qualità, che si applica alle analisi descritte nel SAP o riportate nel rapporto di studio.

Al termine, l'esito dell'attività di controllo della qualità deve essere documentato, datato e conservato.

È possibile preparare una banca dati condivisa per un prodotto tra gli studi per scopi interni o esterni (ad esempio, gestione dei segnali di sicurezza e documenti di sintesi destinati a scopi normativi o comunicazioni). I principi sopra descritti per l'analisi statistica e la programmazione per un singolo studio sono applicabili anche all'analisi e alla programmazione eseguite su dati di studi clinici aggregati. Un database condiviso deve essere creato sulla base di una strategia di pooling definita e documentata (ad es. in un Piano di analisi integrato).

#### Attività di close-out di uno studio clinico

##### *Completamento dello studio*

Il gruppo di studio deve assicurare:

- la chiusura di tutti i siti di studio attivi;
- il completamento e l'archiviazione del TMF;
- la comunicazione di fine studio alle Autorità di Vigilanza e ai Comitati Etici ove previsto.

Se uno studio viene interrotto prima della data prevista, tutte le funzioni coinvolte nello studio devono valutare l'impatto e le conseguenze di tale interruzione anticipata.

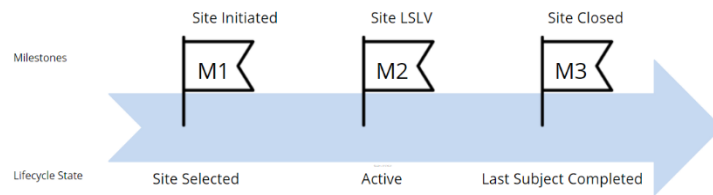


Figura 8 - Milestone di un centro durante uno studio clinico

Il gruppo di studio deve decidere le azioni più appropriate per i partecipanti arruolati nello studio al momento dell'interruzione anticipata e definire le attività necessarie per garantire la conclusione dello studio. Se uno studio viene interrotto prima della data prevista, deve essere definito un piano d'azione per l'interruzione anticipata.

Per tutti gli studi, terminati anticipatamente o completati come previsto, il gruppo di studio deve garantire la raccolta, il mantenimento e l'archiviazione di tutti i documenti essenziali come richiesto dalle Autorità di regolamentazione e dalle linee guida dell'ICH in un TMF che consenta la ricostruzione della condotta dello studio.

#### *Chiusura del sito investigativo*

Una visita di chiusura (in loco o a distanza) deve essere effettuata, dopo il completamento delle attività di studio in un particolare sito sperimentale, o in caso di conclusione anticipata dello studio, per tutti i siti che hanno ricevuto medicinali sperimentali indipendentemente dal fatto che fossero avviati o meno, e anche se nessun partecipante allo studio è stato sottoposto a screening o arruolato.

Qualsiasi questione pendente deve essere risolta o chiusa prima della chiusura del sito e tutte le attività di studio devono essere completate e devono essere depositate copie di tutti i documenti essenziali e richiesti.

Devono essere confermate le disposizioni per l'archiviazione dei documenti e dei dati di studio a livello di sito o altro luogo designato e eventuali medicinali sperimentali non utilizzati o restituiti presso il sito devono essere gestiti secondo le procedure applicabili.

La chiusura formale del sito deve essere confermata per iscritto all'Investigatore al termine di tutte le attività di chiusura.

Eventuali contatti con il sito sperimentale dopo la visita di chiusura devono essere documentati per iscritto.

#### *Risultati e report dello studio*

I risultati dello studio devono essere ottenuti da analisi statistiche (interinali, iniziali e finali) eseguite sui dati dello studio che sono stati raccolti ed elaborati e devono essere forniti dopo il blocco del database e prima della stesura del rapporto di studio.

I risultati di tutti gli studi devono essere descritti in un rapporto di studio che sarà inserito in un dossier normativo, utilizzato per la comunicazione con le Autorità di regolamentazione, per la divulgazione al pubblico o per qualsiasi altra comunicazione interna o esterna.

Per ogni studio clinico deve essere rilasciata una relazione finale contenente i risultati dell'analisi statistica finale. Il gruppo di studio deve garantire la rendicontazione di ogni studio al termine pubblicando un rapporto di studio e le relazioni di studio ai fini della registrazione devono essere redatte nel rispetto delle prescrizioni normative. Il rapporto di studio, inoltre, deve essere reso disponibile non appena necessario per soddisfare i requisiti di divulgazione pubblica dei risultati definiti dalle Autorità di regolamentazione.

Ciascuna versione (bozza o definitiva) di un rapporto di studio deve essere identificata da un numero di versione e da una data di versione.

Le relazioni per gli studi locali devono essere redatte in inglese o nella lingua locale e secondo i requisiti descritti nei modelli in inglese. I documenti tradotti in inglese devono essere disponibili e contenere almeno una sinossi e le tabelle statistiche. Sia la sinossi che la relazione integrale (in lingua locale) devono essere approvate.

Le relazioni di studio devono fare riferimento al relativo protocollo e alle eventuali successive modifiche.

A seconda del tipo di studio, dell'esito dello studio e dello stato del prodotto, deve essere rilasciato un rapporto di studio completo, sintetico (sinossi) o abbreviato.

Un rapporto di studio completo deve includere:

- sinossi;
- corpo, che descrive lo svolgimento e i risultati dello studio sulla base dei dati dello studio e dei risultati statistici;
- appendici, che includono informazioni sullo studio, elenchi di dati e altri elementi a seconda del tipo di studio.

Il rapporto di studio deve sempre includere una componente di analisi della sicurezza quando vengono raccolti i dati sulla sicurezza. Qualsiasi decesso, altro evento avverso grave o altro evento avverso significativo giudicato di particolare interesse a causa dell'importanza clinica deve essere descritto in un breve racconto e incluso nel rapporto di studio.

Solo i risultati degli studi convalidati e approvati internamente (in qualsiasi forma) devono essere comunicati alle autorità di regolamentazione, ai comitati etici, agli investigatori e utilizzati a fini di divulgazione pubblica, pubblicazione o comunicati stampa.

Il controllo di qualità del contenuto scientifico e del formato del rapporto di studio deve essere effettuato prima della finalizzazione, per garantire che i requisiti di qualità siano soddisfatti. Quando il rapporto di studio fa parte di un fascicolo di presentazione elettronica, deve essere eseguito un controllo di qualità di tutte le



componenti di presentazione elettronica (es. navigazione, segnalibri). Tutti i rapporti di studio devono essere riesaminati e approvati secondo la procedura applicabile.

Per qualsiasi studio che comporti la raccolta e l'analisi dei dati sulla sicurezza del prodotto, i dati sulla sicurezza e le conclusioni devono essere riesaminati da un esperto di farmacovigilanza o sicurezza designato.

Il rapporto finale di studio deve essere approvato da:

- rappresentante medico dello Sponsor;
- Sperimentatore principale o Sperimentatore coordinatore, se lo studio è destinato alla presentazione;
- qualsiasi partner per studi svolti nell'ambito di accordi di partenariato.

Qualsiasi modifica, revisione o emendamento a un rapporto di studio precedentemente approvato che modifichi la comprensione della condotta o dei risultati dello studio deve essere approvato dagli stessi stakeholder, documentato come modifica al rapporto e segnalato alle Autorità di regolamentazione secondo i requisiti normativi.

I risultati intermedi non devono essere divulgati fino al completamento dello studio (questo non si applica alla comunicazione dei risultati per scopi non regolamentati, come le pubblicazioni scientifiche, e ai casi di risultati evidenti che portano all'archiviazione).

In caso di formale analisi intermedia o anticipata da comunicare alle Autorità di regolamentazione, deve essere redatto un rapporto di studio. Il processo di rendicontazione e la strategia da utilizzare sono gli stessi dei risultati finali.

Devono essere considerate regole di riservatezza per i risultati per proteggere l'integrità dello studio.

Dopo il rilascio del codice, il metodo di randomizzazione utilizzato per assegnare i partecipanti allo studio ai bracci di randomizzazione deve essere descritto nel rapporto finale dello studio, compresa la stratificazione o il processo di blocco. Lo schema e i codici di randomizzazione (cioè l'identificazione del paziente e il trattamento assegnato), nonché l'elenco delle deviazioni della randomizzazione, devono essere allegati al rapporto finale dello studio.

La violazione del codice individuale deve essere segnalata e spiegata nel rapporto finale dello studio, indipendentemente dal motivo del suo verificarsi. Occorre valutare l'impatto di qualsiasi violazione del codice sugli obiettivi e sulle conclusioni dello studio.

## Archiviazione

### Archiviazione a livello dell'Investigatore

L'archiviazione dei documenti di studio a livello di centro di studio deve essere definita nel contratto e gestita sotto la responsabilità dello Sperimentatore o dell'ente.

Lo studio dell'investigatore e i documenti originali non devono mai venire distrutti per tutto il periodo di conservazione definito. Se lo sperimentatore non è in grado di conservare i documenti di studio durante questo lasso di tempo, lo Sponsor deve essere informato per trovare una soluzione di comune accordo.

L'archiviazione dei documenti di studio elettronici dello Sponsor (incluso l'eCRF) per lo Sperimentatore deve essere organizzata dallo Sponsor.

### Archiviazione a livello dello Sponsor

Prima della chiusura definitiva di uno studio, deve essere eseguita e documentata una verifica della completezza del TMF per confermare che tutti i documenti necessari siano pronti per l'archiviazione.

L'archiviazione dei documenti di studio da parte dello Sponsor deve essere effettuata dopo l'approvazione del rapporto di studio.

I documenti relativi agli studi clinici devono essere conservati secondo il corrispondente Records Retention Schedule (RRS). Nel caso in cui le attività di gestione dei dati siano esternalizzate, i dataset in formato leggibile devono essere raccolti dallo Sponsor.

I dati e i metadati (compresi tutti i dati originali e i metadati raccolti durante lo studio) devono essere conservati in modo sicuro in un formato leggibile e archiviati secondo i requisiti dell'Autorità di regolamentazione e il corrispondente RRS.

Le CRF firmate, datate e completate e la documentazione di tutte le modifiche, aggiunte o correzioni apportate alla CRF dopo la registrazione dei dati iniziali devono essere archiviate nei file dello Sponsor (originale) e nei file dello sperimentatore (copia) o file elettronici equivalenti.

Per gli studi osservazionali, la banca dati deve essere anonimizzata prima di essere archiviata.

Deve essere archiviato qualsiasi programma informatico utilizzato per analizzare studi clinici o per produrre analisi statistiche destinate ad essere utilizzate per scopi decisionali interni o regolamentari.

L'accesso ai dati, ai programmi statistici e ai relativi documenti deve essere mantenuto per recuperarli su richiesta e per rispondere a eventuali quesiti delle Autorità di regolamentazione, nonché per effettuare eventuali ulteriori analisi.

## Definizioni

**Rapporto di allocazione:** rapporto tra i diversi bracci di randomizzazione negli studi clinici. Il rapporto potrebbe essere uguale all'unità (ad esempio, il rapporto di allocazione è 1:1) o diverso dall'unità (ad esempio, il rapporto di allocazione è 3:1) per favorire il potere delle stime all'interno di un braccio di randomizzazione.

**Case Report Form (CRF):** un documento stampato, ottico o elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo da riportare allo Sponsor su ciascun soggetto dello studio sperimentale.

**Consortio standard di interscambio di dati clinici (CDISC):** un'organizzazione aperta, multidisciplinare e senza scopo di lucro impegnata nello sviluppo di standard di settore per supportare l'acquisizione elettronica, lo scambio, la presentazione e l'archiviazione di dati di studi e metadati per lo sviluppo di prodotti medici e biofarmaceutici. La missione del CDISC è guidare lo sviluppo di standard globali, indipendenti dal fornitore e indipendenti dalla piattaforma per migliorare la qualità dei dati e accelerare lo sviluppo dei prodotti nel settore.

**Materiale di violazione del codice:** materiale destinato a rivelare, in caso di assoluta necessità, l'identità del trattamento assegnato a un soggetto durante una sperimentazione clinica in cieco.

**Sistema di gestione dei dati:** sistema su misura per supportare la creazione di database, l'immissione di dati, l'acquisizione, la revisione, la codifica, la modifica e il controllo dei dati fino all'archiviazione.

**Database lock** (blocco del database): azione intrapresa per impedire ulteriori modifiche a un database clinico.

**Variabili derivate:** nuove variabili calcolate dai dati che sono stati raccolti nello studio.

**Randomizzazione dinamica o adattativa:** processo di assegnazione dei soggetti dello studio a bracci di randomizzazione utilizzando un algoritmo di allocazione dinamica basato sulle caratteristiche del soggetto e sulle precedenti assegnazioni di trattamento. Il braccio di randomizzazione è determinato in modo programmatico all'interno di un processo centrale come Interactive Response Technology.

**Documenti essenziali:** documenti che individualmente e collettivamente consentono di valutare lo svolgimento di uno studio clinico e la qualità dei dati prodotti.

**Sinossi estesa (o protocollo concettuale):** documento che definisce le pietre miliari e gli aspetti chiave per uno studio clinico. Una volta approvata, la sinossi estesa serve a fornire le informazioni validate per la redazione del protocollo e del medicinale

sperimentale, per ottenere le informazioni per il budget, per effettuare lo studio di fattibilità e per anticipare eventuali sottomissioni locali.

**Health level seven international (HL7):** comunità internazionale di esperti in materia sanitaria e scienziati dell'informazione che collaborano per creare standard per lo scambio, la gestione e l'integrazione delle informazioni sanitarie elettroniche. Health Level 7 promuove l'uso di tali standard informatici all'interno e tra le organizzazioni sanitarie per aumentare l'efficacia e l'efficienza della fornitura di informazioni sanitarie.

**Modulo di consenso informato (ICF):** un documento scritto comprendente la scheda informativa del soggetto e il modulo di consenso firmato e datato dal soggetto o dal rappresentante legalmente accettabile e dallo sperimentatore per confermare che il processo di consenso informato è stato seguito e che il soggetto è disposto per partecipare allo studio clinico.

**Piano integrato di analisi (IAP):** elaborazione tecnica e dettagliata dei metodi statistici per le analisi finali effettuate su un pool di studi.

**Investigator brochure (opuscolo per lo sperimentatore - IB):** descrizione concisa, semplice e obiettiva dei dati clinici e non clinici rilevanti per lo studio o gli studi da condurre, che fornisce agli sperimentatori e ai comitati etici le informazioni per facilitare la loro comprensione e osservanza del protocollo e le informazioni dettagliate per supportare la gestione clinica dei soggetti durante lo studio clinico.

**Sperimentatore:** Persona responsabile della conduzione dello studio clinico. Se uno studio è condotto da un team di individui in un sito sperimentale, lo sperimentatore è il leader responsabile del team e può essere chiamato sperimentatore principale (Principal Investigator - PI).

**Tecnologia di risposta interattiva (IRT):** sistema automatizzato in cui le transazioni vengono registrate (tramite telefonata o applicazione web) dal sito dello sperimentatore e da altri punti di ingresso del sistema e gestite centralmente per randomizzare i soggetti o facilitare la distribuzione appropriata del medicinale sperimentale al sito durante una sperimentazione clinica.

**Dizionario medico per attività regolatorie (MedDRA™):** la terminologia medica internazionale sviluppata sotto gli auspici del Consiglio internazionale per l'armonizzazione (ICH) circa i requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici per uso umano.

**Monitoraggio:** atto di supervisione dello stato di avanzamento di uno studio clinico e di garanzia che sia condotto, registrato e riportato in conformità con il protocollo, le procedure operative standard, le buone pratiche cliniche e i requisiti normativi applicabili.

**Lista di imballaggio (packaging list):** un elenco di numeri di trattamento che viene utilizzato per l'imballaggio dei kit di trattamento. Fornisce la corrispondenza tra i numeri di trattamento e il contenuto dei kit di trattamento. I numeri di trattamento possono essere sequenziali o non sequenziali (cioè generati casualmente).

**Randomizzazione a blocco permutato:** un processo di randomizzazione ristretto che utilizza una dimensione del blocco e un rapporto di allocazione per allocare in modo casuale i trattamenti ai soggetti all'interno di ciascun blocco. Viene generalmente utilizzato negli studi clinici per garantire che il rapporto di allocazione sia rispettato per l'intero studio clinico, sia durante l'avanzamento dello studio che alla fine dello studio (finché i blocchi di randomizzazione sono completati). Ciò rappresenta un vantaggio nei piccoli studi clinici rispetto ad altre tecniche di randomizzazione.

**Pooling Database:** un pool di dati di studio su un argomento specifico (ad es. sicurezza, efficacia, immunogenicità, farmacodinamica o farmacocinetica) creato sulla base di una strategia di pooling definita.

**Randomizzazione:** il processo di assegnazione dei soggetti dello studio al braccio di randomizzazione utilizzando un elemento di casualità per determinare le assegnazioni in modo da ridurre il bias.

**Schema di randomizzazione:** corrisponde alle caratteristiche che qualificano una lista di randomizzazione in uno studio clinico; potrebbe contenere il disegno dello studio (ad esempio, parallelo, multiperiodo), numero di soggetti da includere, dimensione del blocco, rapporto di allocazione, descrizione dei bracci di randomizzazione, strati. Uno schema di randomizzazione diverso può essere utilizzato per l'elenco di imballaggio e per l'elenco dei soggetti all'interno di uno stesso studio clinico a causa dell'ottimizzazione o dei vincoli per il packaging e la distribuzione del prodotto.

**Piano di analisi statistica (SAP):** un'elaborazione tecnica e dettagliata dei metodi statistici per le analisi finali o precoci e per eventuali analisi intermedie.

**Risultati statistici:** set di dati, tabelle, elenchi, figure, report di analisi.

**Studio clinico:** qualsiasi indagine in relazione all'uomo volta a:

- (a) scoprire gli effetti dei prodotti sperimentali,
- (b) identificare eventuali reazioni avverse o
- (c) studiare il metabolismo dei prodotti sperimentali con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia o entrambe.

**Rapporto di studio:** in base alla tipologia del rapporto (completo, abbreviato, sinottico), è un documento composto da una sinossi, un corpo principale e le appendici, che descrive lo svolgimento e i risultati di uno studio clinico e che viene fornito alle Autorità Regolatorie, ai comitati etici e agli investigatori a seconda dei casi.

**Stratificazione dell'elenco dei soggetti o dell'elenco di imballaggio:** processo per separare l'elenco di randomizzazione tra ciascuno strato. Per una randomizzazione a blocchi permutati, stratificazione significa dedicare blocchi mutuamente esclusivi a ciascuno strato. Ciò garantisce un trattamento equilibrato e un'allocazione del braccio di randomizzazione all'interno di sottogruppi di soggetti omogenei definiti da fattori prognostici (vale a dire strato).

**Elenco dei soggetti:** elenco che specifica l'ordine in cui i bracci di randomizzazione devono essere assegnati ai soggetti in quanto qualificati per l'ingresso nella fase comparativa di uno studio.

**Trial master file (TMF):** raccolta completa dei documenti di studio prodotti prima, durante e dopo il completamento dello studio e che consentono individualmente e collettivamente la valutazione dello svolgimento di una sperimentazione e della qualità dei dati prodotti. Il TMF serve a dimostrare la conformità dello Sponsor e dello sperimentatore ai requisiti normativi.

**Numero di trattamento:** il numero che identifica un kit di trattamento in una distinta di imballaggio. I numeri di trattamento possono essere sequenziali o generati in modo casuale utilizzando un numero predefinito di cifre. Negli studi in doppio cieco il numero del trattamento è particolarmente importante per identificare i prodotti somministrati a soggetti che non conoscono il prodotto stesso.

**Sequenza di trattamento:** una sequenza di trattamenti pianificati per essere somministrati ai soggetti nei diversi periodi della progettazione di uno studio a più periodi. In uno studio di progettazione a più periodi, la sequenza di trattamento è randomizzata.

**Deviazione:** un'autorizzazione a discostarsi da un requisito. Nel contesto di uno studio clinico, una deviazione da parte dello Sponsor è intesa come un'autorizzazione concessa dallo Sponsor a uno sperimentatore clinico a deviare da un protocollo di sperimentazione clinica o da eventuali modifiche correlate del protocollo.

**Dizionario dei farmaci dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHODD):** dizionario internazionale di informazioni sui medicinali utilizzato da aziende farmaceutiche, organizzazioni di ricerca clinica e autorità di regolamentazione per identificare i nomi dei prodotti, i loro principi attivi e l'uso terapeutico, nel corso della loro ricerca clinica.

## Nuovo Regolamento EU CTR 536/2014

A partire dal 31 gennaio 2022, il sistema di valutazione delle sperimentazioni cliniche in Europa è stato coinvolto in un cambiamento radicale, grazie alla piena applicazione del nuovo Regolamento Europeo EU CTR 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche dei farmaci per uso umano.

Con la sua applicazione, il Regolamento ha abrogato la Direttiva n. 2001/20/CE che regolava le sperimentazioni cliniche in Europa dal 2004 e la Normativa Nazionale di attuazione degli Stati membri dell'Unione.

La nuova legislazione farmaceutica mira a garantire che l'Unione Europea possa offrire un ambiente attraente e favorevole per lo svolgimento della ricerca clinica su larga scala, con standard elevati di trasparenza pubblica e di sicurezza per i partecipanti.

Esso, infatti, ha armonizzato e semplificato le regole sia per la presentazione delle domande di sperimentazioni cliniche da parte dello Sponsor che per la loro valutazione da parte degli Stati membri dell'UE e dei Comitati Etici.<sup>(26)</sup>

È comunque previsto un periodo di transizione tra il Regolamento e la Direttiva. La piena industrializzazione avverrà dal 31 gennaio 2023, data in cui tutti i nuovi studi dovranno essere sottomessi con il nuovo Regolamento. Sarà, però, ancora possibile condurre in accordo alla Direttiva gli studi partiti in precedenza a questa data. Dal 31 gennaio 2025, invece, la Direttiva non sarà più applicabile, quindi, tutti gli studi, sia quelli di nuova partenza che quelli ongoing, dovranno transitare al nuovo Regolamento.

Il Regolamento sulle sperimentazioni cliniche armonizza i processi di valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche in tutta l'UE.

La valutazione, l'autorizzazione e la supervisione delle sperimentazioni cliniche sono responsabilità degli Stati membri dell'UE e dei paesi dello Spazio economico europeo (SEE).

### Clinical Trials Information System (CTIS)

Il Regolamento, inoltre, consente agli Sponsor di presentare una domanda online tramite un'unica piattaforma nota come *Clinical Trials Information System (CTIS)* per richiedere l'approvazione per poter condurre una sperimentazione clinica in diversi paesi europei, rendendo, quindi, più efficiente lo svolgimento di tali sperimentazioni multinazionali.

Il Clinical Trials Information System (CTIS) sarà il punto di accesso unico per presentare, valutare, autorizzare, supervisionare e riportare una sperimentazione clinica in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. Non è quindi solo una piattaforma di presentazione.<sup>(27)</sup>

Fornisce un sistema integrato e senza carta che copre l'intero ciclo di vita di una sperimentazione clinica, dalla presentazione iniziale all'autorizzazione, riguardo la condotta, le misure correttive, le informazioni sulle ispezioni e sulla pubblicazione di documenti rilevanti per il pubblico, nonché per le modifiche sostanziali nel tempo.

Il Regolamento rende, inoltre, più efficiente per gli Stati membri dell'UE valutare e autorizzare tali domande.

Il portale CTIS è composto da 2 spazi di lavoro protetti:

- L'area di lavoro per Sponsor, comitati etici e autorità regolatorie;
- Il sito web pubblico che contiene i dati e i documenti accessibili al pubblico.

Il sistema consente, quindi:

- agli Sponsor di richiedere l'autorizzazione alla sperimentazione clinica in un massimo di 30 paesi europei con un'unica domanda online;
- alle autorità di regolamentazione nazionali di elaborare in collaborazione le domande di sperimentazione clinica in più di un paese, richiedere ulteriori informazioni, autorizzare o rifiutare una sperimentazione e supervisionare una sperimentazione autorizzata;
- l'estensione delle prove ad altri paesi del SEE;
- la trasparenza e l'accesso alle informazioni per qualsiasi parte interessata a sperimentazioni cliniche condotte nel SEE attraverso un sito web pubblico ricercabile.

Le principali notifiche scambiate attraverso il portale saranno per:

- Invio del pacchetto CTA iniziale
- Richiesta di informazioni da parte delle autorità
- Inizio dello studio
- Prima visita del primo soggetto arruolato
- Fine del periodo di reclutamento
- Fine del periodo di trattamento (sia in ogni singolo Paese partecipante che quella globale)
- Sospensione temporanea dello studio
- Riavvio dello studio
- Risoluzione anticipata dello studio e sua chiusura
- Gravi violazioni del protocollo
- Eventi imprevisti che influiscono sul rischio/beneficio
- Misure di sicurezza urgenti implementate



- Ritiro del farmaco
- Presentazione del rapporto di studio clinico
- Presentazione del riepilogo dei risultati dello studio clinico dopo la chiusura
- Presentazione del rapporto di ispezione delle autorità di paesi terzi
- Aggiornamento delle informazioni relative alle modifiche non sostanziali avvenute durante lo studio
- Presentazione di richiesta di informazioni
- Convalida finale e approvazione
- Relazione della valutazione finale della Parte I e della Parte II da parte delle autorità
- Comunicazione di eventuale disaccordo con la valutazione della Parte I e della Parte II
- Attuazione di misure correttive appropriate

I dati e i documenti inviati tramite il portale saranno archiviati nel database degli studi clinici dell'UE.

Lo scopo, quindi, è promuovere l'innovazione e la ricerca nell'UE, facilitando la conduzione di studi clinici più ampi in più Stati membri dell'UE/paesi SEE.

Ai sensi del Regolamento sugli studi clinici, le autorità di regolamentazione nazionali negli Stati membri dell'UE e nei paesi del SEE devono utilizzare il CTIS per svolgere le proprie responsabilità legali nella valutazione e nella supervisione degli studi clinici a partire dal 31 gennaio 2022. Tuttavia, grazie al periodo di transizione, agli Sponsor è concesso di:

- fino al 30 gennaio 2023, gli Sponsor delle sperimentazioni cliniche possono utilizzare CTIS per presentare domanda per condurre una sperimentazione clinica ai sensi del Regolamento sulle sperimentazioni cliniche o possono scegliere di presentare domanda per condurre una sperimentazione ai sensi della Direttiva sulle sperimentazioni cliniche;
- dal 31 gennaio 2023, gli Sponsor delle sperimentazioni cliniche dovranno utilizzare CTIS per presentare domanda per avviare una nuova sperimentazione clinica nell'UE/SEE;
- dal 31 gennaio 2025, tutte le sperimentazioni approvate ai sensi della Direttiva sulle sperimentazioni cliniche che continuano a essere eseguite dovranno essere conformi al Regolamento sulle sperimentazioni cliniche e i loro Sponsor devono aver registrato le informazioni su di esse nel CTIS.

L'EMA incoraggia, quindi, gli Sponsor a utilizzare il periodo di transizione per garantire che le loro informazioni sulle sperimentazioni cliniche siano registrate in CTIS in modo tempestivo.

## Singolo dossier di domanda di sperimentazione clinica (CTA)

Prima del Regolamento, gli Sponsor potevano presentare separatamente per ciascun paese coinvolto le domande di sperimentazione clinica alle autorità nazionali competenti e ai comitati etici per ottenere l'approvazione normativa per condurre una sperimentazione clinica.

Ogni Paese poteva presentare la domanda di sottomissione indipendentemente dagli altri Paesi e ciascun centro all'interno del Paese poteva essere sottomesso con le proprie tempistiche e senza alcun vincolo temporale.<sup>(4)</sup>

Con il Regolamento, invece, la sottomissione viene centralizzata e, quindi, le tempistiche vengono definite a livello europeo e devono essere rispettate da tutti gli Stati Membri.

Si ha, quindi, un approccio differente, perchè la data di sottomissione è forzata.

Verrà, quindi, presentato un singolo dossier di domanda di sperimentazioni cliniche (CTA) per un determinato studio per tutti i paesi dell'UE interessati e ci sarà un'unica Valutazione Scientifica condotta da parte di tutte le Autorità Nazionali in modo tale da inviare l'approvazione contemporaneamente per tutti i Paesi.

Il nuovo CTA sarà composto da due parti differenti che andranno a comporre un unico fascicolo:

- la Parte 1, che è valida per tutti i paesi e riguarda la parte General dello studio; si occupa della parte scientifica e di organizzazione dello studio a livello centrale europeo;
- la Parte 2, che è specifica di ogni Country e riguarda la parte Local dello studio; si occupa dell'organizzazione dello studio, dei centri coinvolti e delle procedure specifiche di ogni paese coinvolto.

I principali documenti della Parte 1 - General: aspetti scientifici, preparato a livello Global:

- Produzione/importazione dei prodotti sperimentali e ausiliari (IMP/AxMP)
- Etichettatura dei prodotti
- Carta DMC
- Investigator's Brochure
- IMPD (CMC/non clinico/clinico)
- Protocollo di studio
- Lay Protocol-Sinossi
- Classificazione della sperimentazione

I principali documenti della Parte 2 - Local: aspetti etici e fattibilità locale, preparato a livello Country:

- Consenso informato
- Accordi retributivi/premi
- Modalità di selezione
- Norme sulla protezione dei dati
- Idoneità dello staff (CV) e dei centri
- Risarcimento danni

Le due parti andranno sottomesse insieme entro la data limite imposta a livello europeo.

Tutti i paesi che rientrano in questa sottomissione vengono definiti Wave 1 e possono procedere con la fase di valutazione da parte delle autorità regolatorie.

Ci sarà in parallelo un'unica valutazione scientifica della parte 1 valida per tutti i paesi e le varie valutazioni della parte 2 per ogni paese.

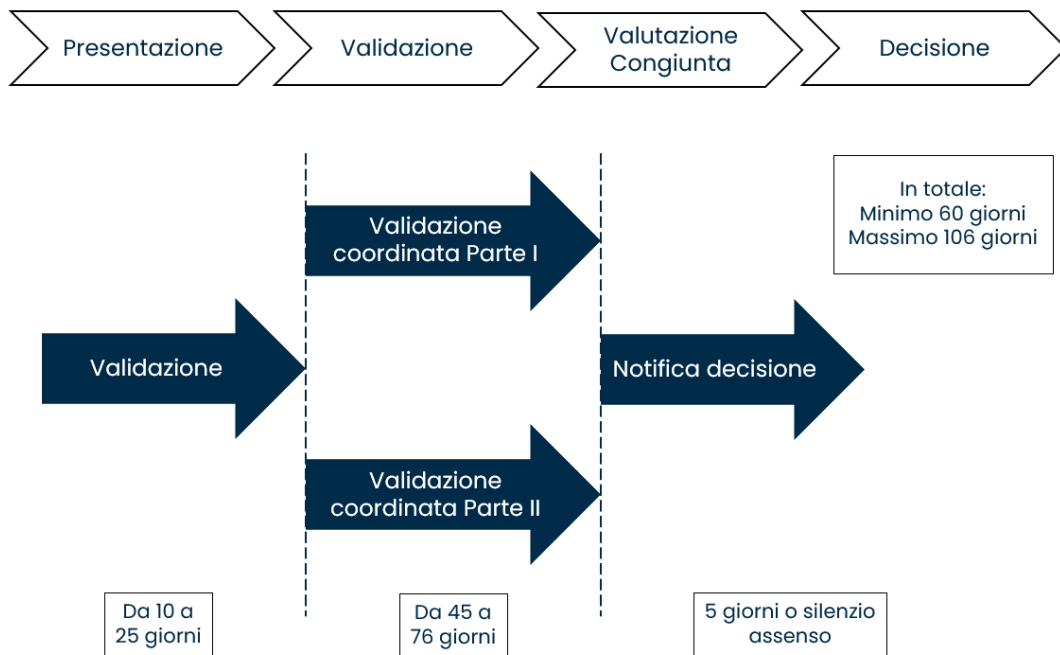


Figura 9 - Processo e tempistiche di valutazione del CTA con il EU CTR 536/2014

Per rendere più snella la procedura di approvazione, con il Regolamento non saranno più i singoli comitati etici di ogni centro partecipante allo studio a valutare la richiesta, ma verrà definito un unico comitato etico nazionale indipendente da quelli che rientrano nella sperimentazione ad elaborare una sua valutazione.<sup>(5)</sup>

In questo periodo di valutazione si ha una fase di “Request for Informations (RFI)” in cui l’autorità regolatoria può fare richiesta di chiarimenti o di informazioni.

Questa fase di valutazione può variare da 60 a 106 giorni in base a quando vengono poste le domande.

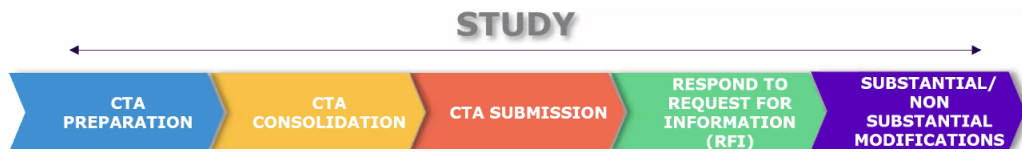


Figura 10 - Processo di sottomissione del CTA con l'EU CTR 536/2014

I paesi o i centri che non riescono a rientrare nella Wave 1, perchè aggiunti successivamente allo studio o perché non pronti per la sottomissione entro la data pianificata, possono fare richiesta di sottomissione nella cosiddetta Wave 2, che avrà inizio dopo che il periodo di valutazione della Wave 1 è terminato.

Dato che le tempistiche di studio sono definite a livello centrale e che la durata dello studio deve essere la stessa in ogni paese, i paesi della Wave 2 che partono in ritardo rispetto a quelli della Wave 1 avranno a disposizione un periodo di arruolamento dei pazienti più breve rispetto a quelli della Wave 1 che, invece, hanno a disposizione l'intero intervallo.

Risulta, quindi, fondamentale avere a disposizione tutti i documenti necessari nei tempi prestabiliti, altrimenti si perdono tutti i vantaggi dati dal nuovo Regolamento.

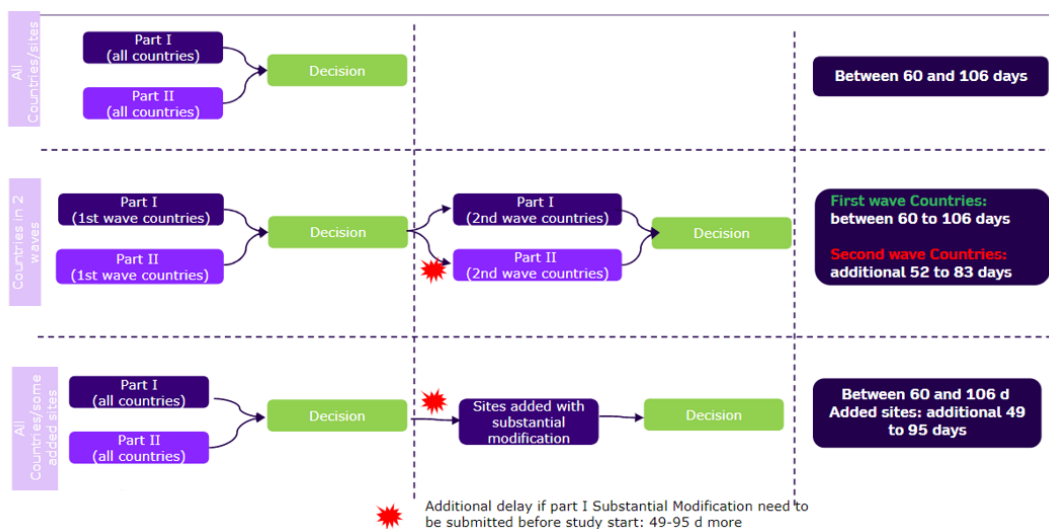


Figura 11 - Tempistiche per l'approvazione di uno studio

Riassumendo, le principali variazioni introdotte sono:

<b>Direttiva:</b>	<b>Regolamento:</b>
Il contenuto del dossier può variare tra i paesi in base ai requisiti locali.	Fascicolo unico sottomesso per tutti i paesi (parte I + parte II per ciascun paese). Il contenuto della Parte II varia da Paese a Paese.
Sottomissione in tempi diversi.	Le stesse tempistiche si applicano a tutti i paesi. Stessa data di sottomissione prevista per tutti i paesi (a condizione che tutti i documenti della Parte II siano disponibili in tempo).
I tempi di valutazione possono variare tra i paesi (da 14 a 100 giorni).	Le tempistiche di valutazione saranno le stesse per tutti i paesi (da 60 a 106 giorni).
Valutazione diversa con possibili contraddizioni → rischio di necessità di protocollo specifico per paese.	Valutazione scientifica unica (Parte I). Valutazione della Parte I e della Parte II in parallelo.
Paesi approvati con tempistiche diverse → Paesi aperti progressivamente.	Paesi approvati contestualmente per la Parte I, seguiti dalle decisioni nazionali delle varie Autorità Nazionali sulla sperimentazione clinica. Paesi da aprire in tempi ristretti o quasi in contemporanea.

### Trasparenza e Processo di Redazione

Un'importante caratteristica del nuovo Regolamento è il rafforzamento della trasparenza dei dati degli studi clinici. Ciò è in linea con la politica EMA 0070 sulla pubblicazione dei dati clinici per i medicinali per uso umano.

Il Regolamento sulle sperimentazioni cliniche stabilisce che la banca dati dell'UE deve diventare disponibile al pubblico, a meno di particolari condizioni tra cui:

- protezione dei dati personali;
- protezione delle informazioni commercialmente riservate, tenendo conto dello stato di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale;
- protezione delle comunicazioni riservate tra gli Stati membri;
- protezione della supervisione delle sperimentazioni cliniche da parte degli Stati membri.

Tenendo conto di questo aspetto, sarà necessario produrre due dossier di CTA, uno contenente le versioni dei documenti originali e uno contenente quelli redatti:

- il primo CTA presentato in CTIS sarà riservato alle autorità (versione non redatta);
- il secondo CTA presentato in CTIS sarà destinato alla pubblicazione (versione redatta).

Alcuni documenti dell'applicazione normativa saranno resi pubblici e quindi richiedono la redazione nel caso in cui contengano informazioni commerciali riservate (CCI) e/o dati personali protetti (PPD). La definizione EMA di CCI è qualsiasi informazione che non è di pubblico dominio o pubblicamente disponibile. La divulgazione di queste informazioni può minare l'interesse economico o la posizione competitiva del proprietario delle informazioni.

Le informazioni PPD, invece, sono qualsiasi informazione relativa a una persona identificata o identificabile.

Il CTR dell'UE prevede la redazione dei documenti sia della Parte 1 (globale) che della Parte 2 (locale).

L'elenco dei documenti da redigere viene confermato durante il kick-off meeting CTA. Seguendo questo elenco, ciascun proprietario dei documenti gestirà il processo di redazione tramite apposito software validato.

Grazie a questi nuovi requisiti di trasparenza, molti documenti relativi allo studio devono essere redatti prima di essere resi pubblici. A causa di queste modifiche, i documenti chiave dovranno essere pronti ancora prima rispetto al passato e gli Sponsor dovranno rivedere le tempistiche di lavoro, perchè pianificare in anticipo sarà fondamentale per massimizzare i vantaggi dati dall'introduzione del Regolamento e per evitare le modifiche successive che potrebbero ritardare in modo significativo le approvazioni del CTA.

In questo modo, il database degli studi clinici dell'UE diventerà la fonte di informazioni pubbliche sulle sperimentazioni cliniche.

I documenti del CTA che saranno resi pubblici comprendono:

- Informazioni relative allo sperimentatore (elenco dei Principal Investigator, CV e dichiarazione di idoneità)
- Protocollo e modifiche al protocollo
- Scheda informativa sull'argomento dello studio
- Opuscolo per gli investigatori
- Rapporti di efficacia e sicurezza del prodotto sperimentale
- Elenco di domande, risposte e rapporti di valutazione
- Riepilogo e rapporti dei risultati degli studi clinici.

La tempistica di pubblicazione non sarà antecedente alla decisione di inizio dello studio e potrà essere eventualmente differibile per alcuni documenti fino al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio in modo da tutelare l'interesse economico dello Sponsor.

Le regole di divulgazione si applicheranno solo alle nuove sperimentazioni autorizzate ai sensi di tale Regolamento.

### Lay Protocol-Synopsis (LPS)

Un'altra novità del Regolamento è l'introduzione del Lay Protocol-Synopsis (LPS), un nuovo documento che fa parte del pacchetto di invio iniziale. Esso dovrebbe essere fornito in inglese e tradotto in tutte le lingue dei paesi dell'UE in cui si svolgerà lo studio.

L'LPS è un riassunto del protocollo scritto per il pubblico in generale, di conseguenza anche il linguaggio utilizzato deve essere adattato a questa tipologia di utenti (il pubblico non coincide per forza con i partecipanti allo studio).

Le informazioni da fornire nell'LPS devono essere di natura fattuale, non ambigua e non promozionale.

Viene preparato a partire da una bozza di protocollo definitivo e/o da una bozza di modulo di consenso informato per lo studio ed è sotto la responsabilità della Redazione Medica, in collaborazione con il Responsabile Medico dello Studio.

### Novità in materia di sicurezza

#### Processo di segnalazione di violazioni gravi

A seguito del rilascio delle Linee Guida del Regolamento per la notifica delle violazioni gravi, è stato definito un processo tramite il portale CTIS.

Si intende per violazione grave qualsiasi deviazione dalla versione del protocollo approvata o dal Regolamento della sperimentazione clinica che potrebbe influenzare in misura significativa la sicurezza, i diritti dei partecipanti alla sperimentazione e/o l'affidabilità e la solidità dei dati in una sperimentazione clinica.

La notifica deve essere effettuata senza indebito ritardo e al più tardi entro 7 giorni di calendario dal momento in cui lo Sponsor viene a conoscenza di una violazione grave.

Passaggi tipici del processo:

- Il Site Monitor personalizza e fornisce allo sperimentatore del centro il Foglio informativo sulle violazioni gravi durante la SIV o all'inizio dello studio per una formazione adeguata.
- L'investigatore contatta tempestivamente il Site Monitor in caso di sospetta violazione grave.
- Il Site Monitor segnala tutte le deviazioni seguendo il processo in base ai requisiti di segnalazione applicabili. Una volta che il monitor del sito conferma la deviazione come critica, il Clinical Project Quality Manager (CPQM) riceve immediatamente una notifica e valuta tempestivamente le deviazioni critiche con il supporto del team di studio (globale/locale).
- Se il caso viene confermato come una violazione grave, il CPQM compila e finalizza il Modulo di notifica di violazione grave (SBNF) e lo invia al team EU-CTIS che si occuperà dell'adeguata segnalazione.

Eventi inaspettati e misure urgenti di sicurezza

Lo Sponsor deve informare tutti gli Stati membri interessati alla sperimentazione, tramite il portale CTIS, di tutti gli eventi impreveduti (Unexpected Events, UE) che influiscono sul rapporto rischi/benefici della sperimentazione clinica, che non siano reazioni avverse gravi inattese sospette (SUSAR) entro e non oltre 15 giorni.

Tali UE, ad esempio, possono portare alla conoscenza di un aumento del tasso di insorgenza delle reazioni avverse gravi previste e clinicamente importanti, di un pericolo significativo per la popolazione di pazienti, come la mancanza di efficacia di un medicinale, o di un importante risultato di sicurezza dato dal completamento di un nuovo studio sugli animali.

Lo Sponsor deve adottare le misure urgenti di sicurezza (USM) entro e non oltre sette giorni.

Le informazioni sensibili caricate in CTIS saranno rese pubbliche quasi immediatamente dopo l'immissione dei dati (con poche eccezioni per gli studi di Fase I).

Relazione sulla sicurezza (SUSAR, ASR e cooperazione degli stati membri nella valutazione delle informazioni sulla sicurezza)

Gli Stati membri dell'EU cooperano nella valutazione delle informazioni sulla sicurezza e tra di essi viene selezionato uno Stato membro che effettua la valutazione della sicurezza.



Dal 31 gennaio 2022, la segnalazione SUSAR alle Autorità sanitarie o alle Autorità di regolamentazione è centralizzata nel modulo EudraVigilance CT per quasi tutti i paesi SEE, ad eccezione di Bulgaria, Francia e Polonia dove è ancora richiesta la segnalazione nazionale per le SUSAR.

Ciò riguarda tutti gli studi ai sensi della Direttiva o del Regolamento. Da notare che gli invii diretti delle segnalazioni da parte degli Sponsor ai comitati etici non sono più previsti con il Regolamento 536/2014, mentre sono ancora obbligatori per gli studi avviati ai sensi della Direttiva.

Per soddisfare i requisiti, viene redatta una relazione annuale sulla sicurezza (ASR) che fornisce una panoramica di alto livello circa l'esito del processo di revisione della sicurezza.

Nelle ASR, al fine di proteggere i diritti dei pazienti, le reazioni avverse gravi sono identificate dall'ID del caso e dall'ID dello studio senza includere l'ID del soggetto. Lo stesso vale per l'elenco dei defunti e dei partecipanti che hanno abbandonato lo studio a causa di un evento avverso.

#### Errori, misuse e abuso di farmaci

Per *Errore terapeutico* nell'assunzione o nella prescrizione di un farmaco si intende un'azione scorretta ma involontaria.

Per *Misuso*, invece, si intende un'assunzione scorretta consapevole e volontaria.

*Abuso* si riferisce ad un'assunzione di una dose di farmaco maggiore a quella massima consentita in modo intenzionale.

Con l'introduzione del Regolamento, tutte le segnalazioni di errori terapeutici, uso improprio o abuso in relazione al medicinale sperimentale (IMP) devono essere registrate dallo sperimentatore e notificate allo Sponsor.

## Safety Reporting – Comparison and Main Changes Directive (EU CTD) / Regulation (EU CTR)

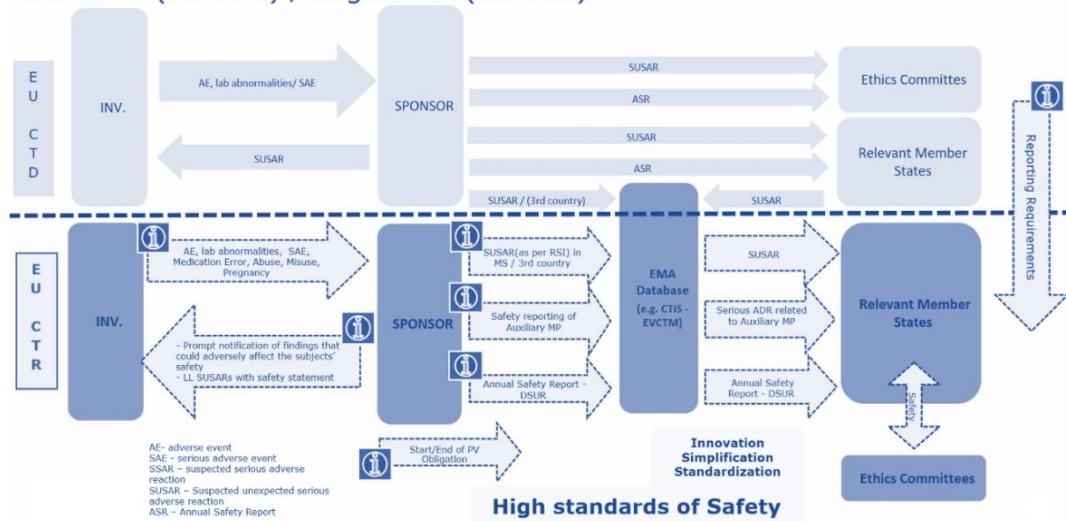


Figura 12 - Differenze nel processo di segnalazione per la sicurezza tra Direttiva e Regolamento

## Vantaggi del Nuovo Regolamento

Il Regolamento punta a:

- rendere più efficiente per gli Stati membri dell'UE valutare e autorizzare le domande di sperimentazione clinica tramite il sistema informativo CTIS;
- migliorare la condivisione delle informazioni e il processo decisionale collettivo sulle sperimentazioni cliniche;
- aumentare la trasparenza delle informazioni;
- garantire standard elevati di sicurezza per tutti i partecipanti all'interno dell'UE.

Per poter usufruire dei vantaggi del Regolamento lo Sponsor deve lavorare in simultanea: i documenti specifici locali per tutti i paesi dell'UE devono essere pronti contemporaneamente al dossier scientifico globale.<sup>(6)</sup>

Per fare ciò, è necessario avere dei documenti stabilizzati e validati: una modifica dell'ultimo minuto in un documento ritarderà le tempistiche di presentazione e approvazione per tutti i paesi dell'UE.

Bisogna, quindi, assicurare fin dall'inizio dello studio che tutti i requisiti EU CTR siano soddisfatti.

## Conclusioni

La ricerca scientifica si è sempre posta l'obiettivo di scoprire nuove medicine più efficaci e sicure, consentendo il passaggio da antiche miscele a farmaci all'avanguardia, in grado di fornire cure sempre più innovative. Questo lungo percorso ha permesso l'eliminazione di gravi malattie e, di conseguenza, l'aumento della qualità e della durata della vita dell'uomo.

La produzione di un nuovo farmaco parte sempre dall'individuazione del bersaglio farmacologico di interesse. L'attribuzione delle caratteristiche necessarie per cui una nuova molecola possa essere considerata attiva è un processo molto complicato, che porta all'ottenimento di una serie di possibili candidati, precursori del futuro principio attivo di un composto farmacologico.

Come precedentemente discusso, qualunque tipo di farmaco è costituito da una combinazione di principi attivi e vari eccipienti. Dai primi dipende l'azione curativa, cioè il medicinale vero e proprio, mentre dagli ultimi la formulazione finale del prodotto.

Un farmaco ideale dovrebbe essere altamente selettivo per la sua sede di destinazione, incidendo in misura minima o nulla sugli altri sistemi organici e producendo, quindi, effetti collaterali blandi o addirittura assenti, molto potente ed efficace, in modo da poterne usare dosi basse anche per disturbi difficili da trattare, efficace quando assunto per bocca e, dunque, ben assorbito dall'apparato digerente, in modo da avere una buona praticità d'uso e ragionevolmente stabile nei tessuti e nei liquidi corporei per poterne risultare sufficiente, idealmente, una sola dose al giorno (per disturbi che necessitano solo di un trattamento breve, invece, risultano preferibili farmaci con una durata d'azione minore).

Gli studi clinici possono essere di diverse tipologie e vengono classificati in studi osservazionali, se non prevedono interventi da parte dell'osservatore, e sperimentali, per valutare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo medicinale o trattamento.

Il processo che porta alla produzione di un nuovo farmaco è molto lungo e richiede un'elevata disponibilità di risorse. In media, infatti, sono tra 5.000 e 10.000 le sostanze sottoposte a screening per scoprire una nuova molecola organica in grado di trattare o curare una malattia. Ci vogliono all'incirca tra i 10 e i 15 anni per il suo sviluppo e i costi possono superare il miliardo di dollari.

Ogni preparato farmaceutico, infatti, prima di ottenere l'autorizzazione alla vendita, viene sottoposto ad una lunga serie di studi, svolti prima in laboratorio (in vitro) e successivamente in vivo, su animali (sperimentazione preclinica) e poi sull'uomo (sperimentazioni cliniche di fase I, II, III) in modo da accertarne sicurezza ed efficacia.

Dato che le sperimentazioni sono svolte su un campione limitato di persone rispetto alla totalità della popolazione, dopo il loro ingresso sul mercato, i farmaci vengono

testati con ulteriori studi, detti di fase IV o post marketing, per escludere la presenza di possibili cambiamenti nella loro efficacia o sicurezza.

Per essere considerati affidabili, gli studi clinici sperimentali devono essere etici, cioè devono servire a migliorare e innovare, indipendenti, quindi devono rispondere solo agli interessi dei cittadini e dei pazienti e non agli interessi commerciali o accademici, trasparenti, grazie alla pubblicazione dei risultati, e approvati da un comitato etico e dai soggetti partecipanti.

La tipologia di studi sperimentali più utilizzata è quella di uno studio controllato, quando è previsto un confronto tra due o più gruppi, randomizzato, l'assegnazione dell'appartenenza a un gruppo di trattamento è casuale, e mascherato, cioè quando l'appartenenza al gruppo di trattamento non è nota né al soggetto né ai medici sperimentatori.

Il legislatore ha sempre cercato di tutelare la salute dei cittadini, disponendo l'adozione di un complesso sistema di leggi e linee guida tecnico-scientifiche diventate la base della scienza regolatoria, cioè quella scienza che si occupa delle valutazioni di qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale prima che esso venga registrato presso le autorità competenti e immesso sul mercato.

La procedura interessa l'intero ciclo di vita di un farmaco ed è disciplinata da norme e autorizzazioni emanate dalle Autorità Competenti nazionali degli stati in cui vengono svolte le sperimentazioni cliniche.

Per quanto riguarda l'Italia, il Ministero della Salute emette l'autorizzazione per la sperimentazione sugli animali, mentre l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) la rilascia per quella sull'uomo. La normativa sulle sperimentazioni cliniche di farmaci per uso umano è il risultato di un susseguirsi di passaggi da cui è derivato un complesso quadro regolatorio.

Tramite la redazione di diversi principi guida delle sperimentazioni, le Autorità cercano di rendere la sperimentazione clinica sicura, accessibile, chiara e trasparente per tutti. Nel corso degli anni diverse organizzazioni hanno contribuito a questo scopo.

La Cochrane Collaboration opera uno screening di tutte le conoscenze disponibili in materia e applica un rigoroso e sistematico processo di revisione degli effetti degli interventi sanitari di tipo preventivo, terapeutico e riabilitativo, producendo documenti di sintesi circa la loro efficacia e sicurezza.

Il Consiglio internazionale per l'armonizzazione (ICH) è un organo che riunisce le principali autorità di regolamentazione del mondo e si occupa di uniformare i processi e i documenti necessari per lo sviluppo di nuovi farmaci. Grazie a questa uniformità è possibile presentare alle autorità regolatorie di un Paese uno studio condotto in un altro.

La Dichiarazione di Helsinki è un insieme di principi etici riguardanti la sperimentazione umana, inclusa la ricerca su campioni biologici di origine umana, che coinvolge tutta la comunità medica. Essa suggerisce che anche i migliori interventi di provata efficacia debbano essere continuamente rivalutati attraverso la ricerca per confermarne la sicurezza, l'efficacia, l'efficienza, l'accessibilità e la qualità.

La Convenzione sui Diritti Umani e la Biomedicina o Convenzione di Oviedo è stato il primo trattato internazionale di bioetica e afferma che qualunque intervento nel campo della salute non possa essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia fornito il proprio consenso libero e informato.

Le Good Clinical Practice (GCP) sono uno standard di qualità internazionale che i governi dei diversi Paesi possono trasporre nei propri regolamenti e mirano a garantire che gli studi siano scientificamente autentici, che le proprietà cliniche del prodotto sperimentale, intese come la sua sicurezza e la sua efficacia, siano adeguatamente documentate e che sia assicurata la protezione dei diritti umani dei soggetti coinvolti.

Proprio per assicurare un elevato livello di sicurezza dei soggetti, nel corso degli anni sono state messe in atto diverse misure a diversi livelli, tra cui la creazione dei comitati di revisione istituzionali e la definizione del consenso informato.

Il consenso informato è, appunto, il documento con cui si comunicano ai pazienti le informazioni principali riguardanti lo studio clinico ed il suo protocollo. Esso illustra lo scopo dello studio, i benefici attesi, i rischi conosciuti e le responsabilità del paziente. Per poter partecipare ad uno studio clinico è necessario che i pazienti lo sottoscrivano e di norma il medico analizza questo documento con il paziente prima del suo arruolamento nello studio.

Come descritto nei paragrafi precedenti, un punto molto delicato da tenere in considerazione è la ridotta capacità di consenso di alcune categorie di soggetti vulnerabili, per i quali i comitati di revisione istituzionale hanno bisogno di assumersi maggiori responsabilità. I candidati che fanno parte delle cosiddette popolazioni vulnerabili, infatti, richiedono una maggiore protezione dei loro diritti, per garantire che il loro consenso sia il più informato possibile. In queste situazioni è previsto il coinvolgimento di un rappresentante del soggetto legalmente autorizzato.

In tutti questi aspetti, i trial clinici sono attentamente supervisionati da enti appositi, chiamati Autorità Regolatoria e Comitati Etici, deputati a rilasciare rispettivamente l'autorizzazione e l'approvazione per tutti gli studi che interessano un intervento medico o terapeutico su un paziente prima che abbiano inizio.

Fino ad ora, gli studi clinici rappresentano l'unico metodo rigoroso per stabilire se un trattamento si possa considerare effettivamente efficace, se è da preferire ad un altro e quali possano essere i suoi eventuali effetti collaterali.

Per mantenere questo rigore, il progetto e gli obiettivi di uno studio sono descritti in un documento formale chiamato Protocollo di studio clinico. Esso individua le varie figure coinvolte nella sperimentazione, cioè lo sponsor, il ricercatore principale e i soggetti arruolati, e stabilisce ogni dettaglio riguardante la conduzione dello studio.

Il protocollo è considerato, quindi, un vero e proprio manuale operativo: assicura, infatti, che tutti i ricercatori, anche in diverse località, somministrino lo studio nello stesso modo sui pazienti. Questa uniformità consente di poter confrontare i dati.

Prima che la sperimentazione possa avere inizio, però, il protocollo deve ottenere l'approvazione di un Comitato Etico indipendente e l'autorizzazione di AIFA.

Uno studio clinico controllato con placebo, randomizzato e in doppio cieco è la progettazione più comune utilizzata per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento.

In questa tipologia di studi, i soggetti vengono assegnati in maniera casuale a uno dei due o più gruppi, suddivisi tra coloro che riceveranno il placebo e coloro che riceveranno il farmaco in studio. I risultati dei vari gruppi vengono poi confrontati con l'endpoint primario: se il gruppo di intervento è statisticamente e significativamente superiore rispetto al gruppo placebo, la differenza è considerata una vera differenza di popolazione e quindi si assume che non sia dovuta a variazioni casuali. In questo caso, se la differenza si traduce in un miglioramento clinico significativo, il trattamento è considerato efficace.

Per stabilire la sicurezza di un farmaco sono necessari dati su un campione molto grande ed eterogeneo di pazienti. La diversità negli studi clinici, infatti, aiuta a garantire che il campione di studio rifletta la maggior parte delle diversità presenti nel mondo reale e a far sì che il risultato possa essere considerato statisticamente significativo.

Il principale obbligo per qualunque medico che si prende cura di un soggetto iscritto ad uno studio clinico è quello di mettere sempre al primo posto la sua sicurezza. La responsabilità per la sicurezza dei pazienti è distribuita tra lo Sponsor, i ricercatori dei centri, i comitati etici che sovrintendono lo studio e l'autorità regolatoria dello Stato in cui il farmaco o il device verrà venduto.

Qualunque farmaco sperimentale comporta un certo grado di rischio e i pazienti dovrebbero discutere di tali rischi con il proprio medico, prima di decidere se partecipare allo studio.

Come per qualunque procedura, in parallelo ai rischi, fortunatamente, si hanno diversi benefici.

I soggetti devono essere sempre consapevoli che in uno studio randomizzato non c'è nessuna garanzia di ricevere il trattamento sperimentale e che, quindi, potranno ricevere indifferentemente anche un placebo o un diverso trattamento. Il farmaco in studio può avere effetti avversi e causare reazioni gravi, nonchè, in occasioni molto

rare, il decesso. Inoltre, non c'è nessuna garanzia che il trattamento sperimentale in studio funzioni come previsto e neanche che abbia un'efficacia pari a quella del trattamento standard.

D'altro canto, però, ci sono dei potenziali benefici molto importanti grazie alla partecipazione ad uno studio clinico.

Se il trattamento mostra effettivamente l'efficacia prevista, infatti, i partecipanti hanno un risultato migliore rispetto a quello che avrebbero con il trattamento standard.

I soggetti, inoltre, ricevono cure eccellenti e monitoraggi continui che potrebbero altrimenti essere costosi, garantendo così un'importante attività di screening.

Non mancano, inoltre, occasioni per unire i pazienti che partecipano allo studio in modo da creare cameratismo, cosa che può essere particolarmente gradita soprattutto dai soggetti affetti da malattie rare o insolite.

Il responsabile dell'organizzazione dello studio lato Sponsor è il cosiddetto Local Study Manager (LSM) o Clinical Project Leader (CPL). Esso collabora con il Clinical Research Associate (CRA) che si occupa della raccolta dei documenti e della gestione del centro e con il Clinical Project Assistant (CPA) o Clinical Trial Administrator (CTA) che si occupa della parte burocratica e amministrativa dello studio. Le altre figure chiave nella conduzione di uno studio sono il Medical Advisor, che si occupa dell'identificazione dei centri sperimentali e degli aspetti medici dello studio, e il Clinical Trial Application specialist, che si occupa della fase di start-up dello studio e della comunicazione con i comitati etici e le autorità regolatorie.

Il processo di conduzione di uno studio prevede diverse milestone fondamentali. Esse sono accompagnate da altrettanti meeting tra tutte le figure professionali coinvolte.

Come indicato precedentemente, partendo con lo Studio di Fattibilità, il trial viene assegnato al Paese in questione e affidato al rispettivo CPL.

Tramite il Kick off Meeting si ha la presentazione del piano di studio alle parti interessate in modo da pianificare le azioni e mitigare i rischi.

Successivamente con il Submission Meeting si definiscono le deadline e le tempistiche di sottomissione del CTA.

Attraverso la Site Selection Visit, la Site Qualification Visit e la Site Initiation Visit si definiscono i centri interessati e li si prepara per l'avvio dello studio fornendo loro tutte le informazioni e i documenti utili.

Durante la conduzione dello studio, il monitoring team esegue le Monitoring Visit presso i centri e gli Study Update Meeting per aggiornare il management e le varie parti coinvolte sullo stato e sui rischi dello studio.

Quando tutte le attività sono concluse, si effettua un Closure Meeting per pianificare le attività di chiusura dei centri e il controllo qualità dei documenti prodotti.

Come ultimo step, prima della chiusura definitiva dello studio si effettua l'Archiving Meeting per pianificare le attività necessarie per l'archiviazione finale di tutti i documenti.

Durante tutta la conduzione dello studio, i documenti fondamentali sono il protocollo, l'investigator brochure e i consensi informati per i pazienti. Qualunque modifica a uno di questi deve essere resa nota alle autorità competenti.

A partire dal 31 gennaio 2022, il sistema di valutazione delle sperimentazioni cliniche in Europa è stato coinvolto in un cambiamento radicale, grazie alla piena applicazione del nuovo Regolamento Europeo EU CTR 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche dei farmaci per uso umano.

Il regolamento, infatti, ha aperto un nuovo capitolo per la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa e per la loro revisione da parte dei Comitati Etici.

Esso punta a creare un ambiente vantaggioso per lo svolgimento delle sperimentazioni, grazie all'armonizzazione dei processi e delle regole di supervisione e valutazione, in modo da garantire standard elevati per la sicurezza dei soggetti e trasparenza delle informazioni.

Le modifiche che il regolamento introduce rispetto alla precedente direttiva sono importanti e impattano in modo significativo sulle procedure di sottomissione.

Il contenuto del fascicolo non potrà più variare tra i vari Paesi in base ai requisiti locali, bensì ci sarà un unico fascicolo composto da due parti presentato nello stesso modo per tutti i Paesi (Parte 1 generale + Parte 2 specifica per ogni Paese).

I paesi non potranno presentare le domande di sottomissione in tempi diversi ma dovranno rispettare le tempistiche definite per tutti i Paesi.

Le tempistiche di valutazione per le autorità non potranno variare da Paese a Paese ma saranno le stesse per tutti i Paesi (da 60 a 106 giorni). In questo modo i paesi non saranno più approvati con tempistiche diverse, ma in tempi ristretti se non contemporaneamente.

La valutazione scientifica del protocollo non sarà più diversa da Paese a Paese, causando il rischio di possibili contraddizioni, ma ci sarà una valutazione scientifica unica valida per tutti.

L'apertura dei centri non sarà progressiva in base alle tempistiche di sottomissione del proprio Paese di appartenenza ma sarà contemporanea in tutti i Paesi.

Non ci sarà più la valutazione di un comitato etico coordinatore seguita dall'approvazione dei comitati etici satelliti di ogni centro facente parte lo studio, ma sarà richiesto solamente un unico parere di un comitato etico superpartes indipendente da quelli dei centri coinvolti nella sperimentazione.



Le domande di sottomissione dovranno essere presentate online tramite un'unica piattaforma nota come Clinical Trials Information System (CTIS).

Viene rafforzata la trasparenza dei dati riguardanti le sperimentazioni e il coinvolgimento della popolazione. La banca dati dell'UE, infatti, verrà resa pubblica e per questo motivo i documenti sensibili andranno redatti prima del caricamento, e verrà introdotto il Lay Protocol-Synopsis (LPS), cioè un riassunto del protocollo scritto con un linguaggio adatto al pubblico.

Vengono, infine, modificate le modalità di segnalazione degli eventi avversi e delle violazioni gravi per rendere più chiaro e sicuro tutto il processo.

Tutti questi cambiamenti sono pensati per rendere più efficiente lo svolgimento delle sperimentazioni in Europa e per garantire standard elevati di sicurezza a tutti i partecipanti.

## Referenze

### Bibliografia

- 1) Nino Cartabellotta. *Pillole di metodologia della ricerca. Architettura della ricerca clinica. Come scegliere il disegno di studio appropriato?* GIMBE news 2010, Vol. 3 n. 2.
- 2) World Medical Association. *Dichiarazione di Helsinki. Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani.* Evidence 2013; Vol. 5 n. 10.
- 3) Gabriella Scuderi. Laboratorio di immunologia, Istituto Superiore di Sanità. *La normativa statunitense ed europea sulla valutazione bioetica della sperimentazione clinica.* Ann Istituto Superiore di Sanità 1998; Vol. 34 n. 2:179-185.
- 4) Lorenzo Chieffi. Centro de Estudios en bioderecho, ética y salud - Universidad de Murcia. *Per una disciplina uniforme a livello europeo della sperimentazione clinica.* Revista Bioderecho 2016 n. 4.
- 5) Sabina Gainotti, Giovanna Florida, Luciana Riva e Carlo Petrini. Unità di Bioetica, Presidenza, ISS. *I comitati etici prima e dopo il Regolamento Europeo 536/2014: nuove opportunità e sfide per la ricerca in Italia.* Ann Istituto Superiore di Sanità 2022; Vol. 35 n. 2:8-11.
- 6) Carlo Tomino. Ricerca e Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco. *New perspective and new challenges in clinical trial regulation in Italy.* Ann Istituto Superiore di Sanità 2011; Vol. 47 n. 1:19-21.

### Sitografia

- 7) Ministero della Salute. *Che cos'è un medicinale.* Consultato a Settembre 2022.  
[https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=3615&area=farmaci&menu=med](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3615&area=farmaci&menu=med)
- 8) Wikipedia. *Farmaco.* Consultato a Settembre 2022.  
<https://it.wikipedia.org/wiki/Farmaco>
- 9) ISSalute. *Farmaci (generalità).* Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/farmaci-generalita>
- 10) ISSalute. *Farmaci (come si sviluppa un nuovo farmaco).* Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/farmaci-come-si-sviluppa-un-nuovo-farmaco>

- 11) Francesco Mannara - Fondazione Umberto Veronesi (2019). *Ecco come nasce un farmaco*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/i-blog-della-fondazione/un-cervello-fuga/ecco-come-nasce-un-farmaco>
- 12) TEVA Italia. *Come nasce un farmaco*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.tevaitalia.it/i-nostri-prodotti/come-nasce-un-farmaco/>
- 13) AIFA. *La sperimentazione clinica dei farmaci*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>
- 14) AIRC. *A proposito di studi clinici*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/come-affrontare-la-malattia/studi-clinici>
- 15) Camera dei deputati. *Sperimentazione clinica dei farmaci*. Consultato a Settembre 2022.  
[https://temi.camera.it/leg17/post/app\\_sperimentazione\\_clinica\\_dei\\_farmaci](https://temi.camera.it/leg17/post/app_sperimentazione_clinica_dei_farmaci)
- 16) Sanofi. *Clinical Trials & Results*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results>
- 17) ICH. *ICH Official Website*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.ich.org/>
- 18) Wikipedia. *Studio clinico*. Consultato a Settembre 2022.  
[https://it.wikipedia.org/wiki/Studio\\_clinico](https://it.wikipedia.org/wiki/Studio_clinico)
- 19) IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. *Studi clinici: quanti tipi esistono e a che cosa servono?* Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.marionegri.it/magazine/studio-clinico>
- 20) Filippo Maria Santorelli - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare (2017). *Che cos'è un trial clinico*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.uildm.org/che-cos%C3%A8-un-trial-clinico-0>
- 21) Paola Mosconi - IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (2017). *Il metodo della ricerca: le fasi degli studi. Percorso di Formazione Linee Guida AIOM*. Consultato a Settembre 2022.  
[http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/formazione\\_pazienti/20170118 MI\\_21\\_Mosconi.pdf](http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/formazione_pazienti/20170118_MI_21_Mosconi.pdf)
- 22) ECRAN. *ECRAN Project*. Consultato a Settembre 2022.  
<http://ecranproject.eu/>
- 23) Cochrane Collaboration. *Cochrane - Trusted evidence. Informed decisions. Better health*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.cochrane.org/>
- 24) AIFA. *Regolamento Europeo sulle Sperimentazioni Cliniche*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.aifa.gov.it/regolamento-europeo-sperimentazioni-cliniche>

- 25) Manuale MSD. *Che cosa devono sapere i partecipanti sulle sperimentazioni cliniche*. Consultato a Settembre 2022.  
<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/argomenti-speciali/la-scienza-medica-e-le-sperimentazioni-cliniche/che-cosa-devono-sapere-i-partecipanti-sulle-sperimentazioni-cliniche>
- 26) European Medicines Agency. *Clinical Trials Regulation*. Consultato a Ottobre 2022.  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>
- 27) European Medicines Agency. *Clinical Trials Information System*. Consultato a Ottobre 2022.  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>

### Lista delle figure

Figura 1 - Processo completo di sviluppo di un farmaco

Figura 2 - Logo del Centro delle 3R

Figura 3 - Suddivisione delle tipologie di studi clinici

Figura 4 - Fasi di uno studio clinico

Figura 5 - Logo della Cochrane Collaboration

Figura 6 - Logo dell'ICH

Figura 7 - Ciclo di uno studio clinico

Figura 8 - Milestone di un centro durante uno studio clinico

Figura 9 - Processo e tempistiche di valutazione del CTA con il EU CTR 536/2014

Figura 10 - Processo di sottimissione del CTA con l'EU CTR 536/2014

Figura 11 - Tempistiche per l'approvazione di uno studio

Figura 12 - Differenze nel processo di segnalazione per la sicurezza tra Direttiva e Regolamento