



STUDI CLINICI

1. Che cosa è uno studio clinico e a cosa serve?

Le sperimentazioni cliniche, o studio clinici controllati, (in inglese: clinical trial), sono degli esperimenti scientifici che servono per valutare se uno o più trattamenti sono adatti e utili in una specifica popolazione di pazienti. In particolare, nel campo dell'oncologia, gli studi clinici servono per valutare se quel farmaco e/o la combinazione di più farmaci dia benefici e sia tollerato dai pazienti.

Le sperimentazioni portano alla generazione di dati clinici che, se positivi, permettono di portare il nuovo farmaco alla commercializzazione e renderlo quindi disponibile per tutti i pazienti affetti da quella patologia.

Molte delle terapie che l'oncologo può prescrivere oggi sono basate su studi sperimentali effettuati nel passato; infatti un farmaco efficace in uno studio può diventare in futuro una **terapia standard** (cioè una terapia convenzionale che viene effettuata nella pratica clinica).

2. Come nasce la sperimentazione clinica e che tipi di studi esistono?

La ricerca di nuovi farmaci per la cura del cancro inizia in laboratorio. Questa fase è definita **ricerca pre-clinica**. Gli scienziati studiano le proprietà farmacologiche delle nuove molecole e valutano i possibili effetti terapeutici e le possibili tossicità su delle cellule o modelli cellulari (*ricerca in vitro*). Se un approccio sembra promettente sarà testato sugli animali per verificarne l'effetto su un essere vivente (*ricerca in vivo*). Purtroppo non sempre un trattamento promettente *in vitro* o sugli animali risulta poi efficace e sicuro sull'uomo. Da qui nasce la necessità di testare i farmaci sui pazienti affetti da cancro.

Lo **sponsor**, (azienda, istituzione o privato che finanzia lo studio), è quasi sempre un'industria farmaceutica o, meno frequentemente, un organismo di ricerca pubblico (*ricerca spontanea o no profit*).

In genere le sperimentazioni cliniche sono eseguite in strutture ospedaliere pubbliche o in private autorizzate. Se più Ospedali o Istituzioni partecipano allo studio, questo è definito **multicentrico**.

Esistono diversi tipi di studio clinico.

Uno studio clinico si definisce **controllato** se c'è il confronto tra due gruppi di pazienti: uno che riceve il trattamento sperimentale e l'altro (gruppo di *controllo*) che riceve il trattamento considerato standard o solo placebo (se eticamente accettabile), cioè una preparazione senza alcun principio attivo. Il confronto diretto tra 2 trattamenti mostra chiaramente quale sia il più efficace e quali siano gli effetti collaterali.

L'assegnazione a un gruppo di trattamento è casuale e avviene seguendo la tecnica della randomizzazione (**studio clinico randomizzato**). I pazienti infatti, vengono assegnati ai

diversi trattamenti con l'ausilio di un programma informatico, quindi il trattamento non può essere scelto, né dal paziente, né dal ricercatore, né dalla casa farmaceutica.

La randomizzazione è necessaria per garantire che i gruppi siano confrontabili e che l'effetto di un trattamento si renda evidente e segue i principi etici della ricerca sperimentale.

Un trial può essere in **cieco** (in inglese: blind) se il paziente non sa che farmaco sta assumendo o in **doppio cieco** quando né il paziente né lo sperimentatore sanno chi sta assumendo la terapia sperimentale e chi il placebo o il farmaco standard. Tale metodica assicura che non vi siano influenze di tipo psicologico o pratico (effetto placebo)

Al termine dello studio i dati ottenuti dai pazienti dei singoli gruppi vengono confrontati attraverso delle analisi statistiche per verificare se la terapia sperimentale è effettivamente più efficace dello standard o del placebo.

3. Cosa significa studio di fase I, II, III o IV?

Lo sviluppo di un nuovo farmaco per la cura del cancro avviene secondo una metodologia codificata internazionalmente. È un processo lungo e costoso che procede per gradi e si articola in quattro fasi; le prime tre comprendono gli studi clinici che generano le informazioni necessarie per ottenere la registrazione da parte delle autorità competenti e la sua immissione sul mercato. La quarta si attua quando il farmaco è già in commercio ed ha lo scopo di approfondire i dati sull'efficacia e soprattutto sulla sicurezza del farmaco.

• **STUDI DI FASE I:** lo scopo principale è quello di determinare la dose massima tollerata che può essere somministrata ad un paziente (DMT). Si studia inoltre come il farmaco viene assorbito, metabolizzato ed escreto dal corpo umano (farmacocinetica del farmaco).

Questo tipo di studio di solito comprende un numero modesto di pazienti e fornisce una prima valutazione sulla sicurezza del farmaco. Per questo motivo vengono eseguiti molti controlli come prelievi ematici, esami specialistici (es. visite oculistiche, ecocardiogramma, ecc.).

Al termine dello studio si deciderà se la nuova molecola potrà proseguire nel passaggio successivo e la dose del farmaco o delle combinazioni che verrà poi studiata.

- **STUDI DI FASE II:** l'obiettivo principale è quello di valutare l'attività del farmaco e studiare meglio effetti collaterali in una popolazione più specifica e su un numero di pazienti più ampio ma comunque piuttosto limitato. Il farmaco viene sperimentato alle dosi e via di somministrazione predefinite nella fase precedente.
- **STUDI DI FASE III:** confrontano su un ampio numero di pazienti l'attività terapeutica del nuovo farmaco che ha superato le fasi precedenti della sperimentazione, con il farmaco standard per una determinata neoplasia o il placebo. Sono studi controllati, randomizzati, che hanno lo scopo di stabilire l'efficacia del nuovo trattamento (sia esso un farmaco, un'associazione di farmaci o una diversa terapia) nei confronti del miglior trattamento convenzionale. Lo sperimentatore avrà informazione anche sugli effetti collaterali, anche meno comuni e sull'interazione della nuova molecola con altri farmaci.

I farmaci che superano la Fase III ottengono l'autorizzazione per la commercializzazione. Negli ultimi tempi alcuni farmaci considerati particolarmente

promettenti, ottengono l'autorizzazione sulla base di studi di Fase II.

- **STUDI DI FASE IV:** sono detti studi 'post-registrativi'. Si eseguono quando il farmaco è già in commercio e servono per raccogliere maggiori informazioni sulla sua sicurezza, sull'efficacia e sul suo uso più appropriato.

4. Chi garantisce che lo studio sia condotto in modo corretto? Quali garanzie ho?

Nel 1991 la Comunità Europea ha emanato le linee guida sulle norme di **Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice)**. In Italia è stata emanata una normativa che impone che queste norme siano applicate a tutti gli studi clinici. Questo comporta che gli studi abbiano una buona qualità scientifica ed etica e che i risultati siano attendibili-

In Europa è stata istituita una struttura, l'EMA (Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali) che ha lo scopo di coordinare tutti i paesi dell'Unione Europea per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche. Negli Stati Uniti lo stesso compito è affidato alla FDA (Food and Drug Administration).

- In Italia gli organismi coinvolti nel controllo delle sperimentazioni cliniche sono tre: il *Ministero della Sanità*, l'*Istituto superiore della Sanità* ed i *Comitati Etici* presenti negli ospedali e nei centri di ricerca.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) svolge tutte le attività legate al processo regolatorio relative al farmaco, dalla registrazione e autorizzazione all'immissione in commercio al controllo della qualità di fabbricazione, la verifica della sicurezza e la negoziazione del prezzo.

5. Come nasce uno studio clinico?

Lo sperimentatore dello studio elabora un documento, chiamato **protocollo sperimentale**, in cui descrive l'obiettivo dello studio, come questo verrà eseguito (metodologia), le considerazioni statistiche e tutto ciò che concerne l'organizzazione del trial. Tutti i centri che aderiranno allo studio seguono lo stesso protocollo. Una sperimentazione clinica è effettuata di solito su gruppi di persone con caratteristiche simili riguardanti la propria malattia. La possibilità di partecipare dipende dal fatto che il paziente possieda dei criteri di inclusione ed esclusione; spesso questi criteri sono rigidi e servono per garantire che il gruppo di pazienti che parteciperà al trial sia omogenea. Utilizzare criteri di eleggibilità aiuta a produrre risultati affidabili; è possibile infatti, che solo alcuni pazienti traggano beneficio da un farmaco, mentre altri possano invece ricevere un danno dall'assunzione di quest'ultimo.

6. Perché dovrei partecipare ad uno studio clinico?

- Partecipando ad uno studio clinico il paziente ha la possibilità di ricevere nuove terapie potenzialmente utili per la sua malattia prima che queste diventino accessibili a tutti (se si sono dimostrati efficaci);
- Il paziente potrebbe ricevere un maggior beneficio dai nuovi farmaci in studio rispetto alla terapia standard;
- È possibile che il paziente sia sottoposto ad un numero di visite ed esami superiore a quello che riceverebbe se non partecipasse ad una sperimentazione, con un maggior controllo del suo stato di salute.
- Il paziente si sta affidando a persone esperte in materia.

- Contribuisce in prima persona ad aumentare le conoscenze nella lotta contro il cancro.

7. Quali sono i possibili rischi in cui potrei incorrere partecipando ad una sperimentazione clinica?

- Così come le terapie standard non sono efficaci su tutti i pazienti, è possibile che il nuovo farmaco in via di sperimentazione non le dia alcun beneficio. È importante sapere che al momento dell'avvio di uno studio nessun trattamento sperimentale scelto dal ricercatore può essere potenzialmente inferiore alla terapia standard. Questo, cioè l'eticità dello studio, è garantito dal Comitato Etico, organo indipendente costituito da ricercatori estranei allo studio, altri medici, esperti di bioetica e altro personale anche non sanitario che valuta e approva tutti gli studi.
- In alcuni casi, anche partecipando ad uno studio clinico, potrebbe ricevere la terapia standard e non il nuovo farmaco da sperimentare. Questo le sarà spiegato al momento dell'arruolamento nello studio dai medici responsabili.
- Nel corso della terapia è possibile che lei abbia effetti collaterali importanti e per tale motivo è bene che lei riferisca con dovizia di particolari ogni sintomo al medico che la segue.

8. Cosa succede nel momento in cui decido di accettare di far parte di uno studio clinico?

Dal momento in cui il tuo medico le propone di entrare in una sperimentazione clinica è solo lei che puoi decidere se accettare o meno. E' importante che chiedi quante più informazioni possibili per avere un quadro più chiaro e che tutti i dubbi vengano esauriti e che lei abbia il tempo adeguato per poter scegliere consapevolmente e con maggior serenità.

Ricordi che in qualunque momento dello studio ha la possibilità di abbandonare la sperimentazione clinica e decidere con il medico eventuali altri trattamenti e che questo non influenzerà la qualità con cui viene curato.

Al momento del colloquio con lo sperimentatore le sarà chiesto di firmare **il consenso informato**. Nel modulo viene spiegato con esattezza l'obiettivo dello studio, la sua metodologia, gli esami a cui verrà sottoposto e con quale periodicità, i possibili benefici o rischi, gli eventuali effetti collaterali. Il medico sarà a sua disposizione per ogni altro chiarimento. **Prima di firmare si prenda pure tutto il tempo che le serve per leggerlo con attenzione e si assicuri di aver capito esattamente ogni cosa.** Ponga le domande che ritiene opportune. Se nel corso dello studio il medico dovesse venir a conoscenza di eventuali scoperte sul farmaco o nuovi effetti collaterali è tenuto ad informarla e le sarà chiesto di firmare un nuovo consenso informato aggiornato.

Si ricordi che l'obiettivo principe della ricerca clinica in oncologia è migliorare la qualità dei trattamenti e dei risultati terapeutici per i pazienti.