

CLINICAL TRIALS – STUDI CLINICI

INDICE

- EVOLUZIONE DEI FARMACI PER IBD
- COSA SONO GLI STUDI CLINICI (CLINICAL TRIALS)?
 - TIPI DI STUDI
 - PLACEBO
 - CONSENSO INFORMATO
 - LINEE GUIDA DI BUONA PRATICA CLINICA
- COME SI ARTICOLA UNO STUDIO CLINICO?
- COME SI VALUTA L'EFFICACIA DI UN FARMACO?
- COME SI VALUTA LA SICUREZZA DI UN FARMACO?
- SPONSORS
- ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO CLINICO
- COMITATO ETICO
- NOTE SULLA COMPrensIONE DEI DOCUMENTI
- COINVOLGIMENTO DEI PAZIENTI
- COMITATI CONSULTIVI DEI PAZIENTI
- ALTRI ENTI OPERANTI NEGLI STUDI CLINICI.
- PROCESSO DI APPROVAZIONE DEI FARMACI.
- CONCLUSIONI
- LINK UTILI

EVOLUZIONE DEI FARMACI PER IBD

Le possibilità terapeutiche per i pazienti di Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino sono molto aumentate in questi ultimi 20 anni, come mostrato dalla figura 1, grazie all'introduzione sul mercato di nuove classi di farmaci. Essi sono i cosiddetti "farmaci biologici" e, alla scadenza dei brevetti, i corrispondenti "biosimilari" e anche farmaci di nuova generazione come i Jak-inibitori. Tutto ciò non sarebbe stato possibile se non si fossero completati gli studi clinici (Clinical Trials), secondo le procedure attualmente in uso. Lo scopo di questo documento è proprio quello di descrivere sinteticamente l'iter di una molecola che diventa farmaco lanciato sul mercato dopo un'adeguata sperimentazione.

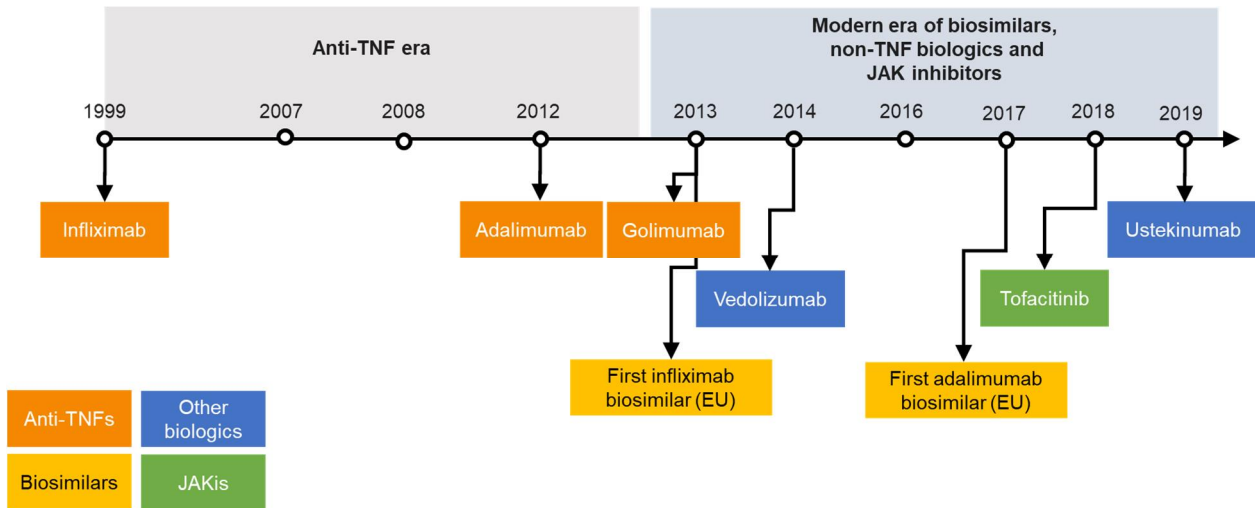


Fig. 1: Sviluppo dei farmaci per MICI negli ultimi 20 anni

COSA SONO GLI STUDI CLINICI (CLINICAL TRIALS)?

Un qualunque farmaco non può essere messo in commercio se non supera un numero elevato e rigoroso di test di efficacia e sicurezza che costituiscono la "sperimentazione clinica" (o clinical trial), secondo un protocollo concordato e rigidamente applicato e controllato. Il trial clinico è parte integrante della cosiddetta medicina basata sull'evidenza, offrendo modalità organizzate e scientifiche per attuare le migliori prove e sperimentazioni possibili e ottenere dati sui vantaggi e gli svantaggi dei diversi trattamenti. I trial clinici costituiscono una pratica più diffusa di quanto si pensi, contando in questo periodo in totale poco meno di 390.000 sperimentazioni in più di 200 paesi del mondo. Naturalmente non sono tutti uguali e non hanno la stessa importanza. Infatti sono raggruppati in due diverse classi:

- **Studi osservazionali**, dove si valuta se l'esposizione ad uno specifico fattore di rischio si associa ad un rischio più elevato di sviluppare una malattia, oppure si studiano i diversi modi di presentarsi di una certa malattia o si descrivono le caratteristiche della popolazione con una certa malattia, ecc.
- **Studi sperimentali**, dove si sperimentano nuovi farmaci, nuove metodologie per misurare efficacia e sicurezza, nuovi campi di applicazioni di farmaci esistenti, ecc. Questi sono gli studi clinici che possono essere organizzati in diversi modi. Il migliore di questi è il cosiddetto Randomized double-blind controlled, dove:
 - **Randomised (casuale)** significa che ogni paziente che partecipa allo studio ha la stessa probabilità di far parte dei diversi gruppi che compongono il panel reclutato per lo studio in questione, perché estratti a sorte. Quindi il paziente partecipante sa di far parte di un gruppo ma non sa di che gruppo di tratti. Naturalmente i **gruppi** devono essere **omogenei**

(ad es. formati da persone che non prendono farmaci, oppure da persone che hanno fatto uso solo di corticosteroidi o di anti-TNF...) e **bilanciati** (formati cioè dallo stesso numero di donne e uomini o con lo stesso periodo di malattia...).

- **Double-blind (doppio cieco)** significa che il paziente non sa a quale gruppo appartiene e che tipo di farmaco gli viene somministrato e altrettanto non lo sa il medico. Quindi entrambi non sanno se il farmaco che il medico sta somministrando è realmente il preparato in studio o è un placebo (cioè una sostanza inerte). Questo modo di procedere è necessario per evitare che fattori psicologici (ad esempio, le loro aspettative sui risultati) possano influire in qualche modo sui giudizi dati dai pazienti o dai medici sull'andamento della prova. Si è visto infatti che il solo fatto di sapere di assumere qualcosa che si pensa sia un farmaco ha un effetto positivo a breve sul paziente, salvo poi alla lunga dimostrare la sua inefficacia.
- **Controlled (Controllato)** significa che è prevista una comparazione tra i risultati osservati nei gruppi trattati con il nuovo preparato e il gruppo trattato con il placebo o con un farmaco già presente sul mercato.

I primi test Randomized Double-Blind Controlled nel campo dell'IBD risalgono al 1955 grazie agli studi del prof. S. Truelove che analizzò diversi gruppi di pazienti trattati con cortisone e placebo, dimostrando l'efficacia del cortisone per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

A quali domande risponde uno studio clinico? Come suggerisce la parola "studio", questo non è una procedura standard ma è un processo in cui costantemente si impara dall'esperienza pratica condotta sul campo. Quindi lo studio clinico ricerca delle risposte a fatti che non sono del tutto noti e devono essere investigati e confermati, del tipo:

- C'è un modo migliore dell'attuale per curare una malattia?
- Come si può trasformare una malattia cronica in acuta?
- Come stanno funzionando i farmaci attuali?
- Un nuovo farmaco funzionerebbe meglio?
- Come i nostri geni influenzano la malattia?
- Come l'ambiente influenza la nostra malattia?
- Come l'alimentazione influenza la nostra malattia?

Naturalmente gli studi clinici per i nuovi farmaci non possono essere improvvisati ma sono regolati rigidamente in Europa dalla "Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001" che è stata aggiornata da "Requirements for the conduct of clinical trials in the EU No 536/2014" il 16 Aprile 2014. Queste procedure hanno l'obiettivo di permettere la conduzione degli studi clinici utilizzando i più alti standard per la sicurezza del paziente in tutti gli stati membri della Comunità Europea.

Placebo. Si è accennato all'esistenza del placebo ed è ora di spiegare cos'è. Il **Placebo** è una sostanza che appare in tutto e per tutto come il farmaco in prova (ha cioè la stessa forma, consistenza, colore, sapore...) ma è completamente inattiva, cioè non agisce per nulla sul corpo del paziente. Naturalmente non si può spingere troppo a lungo l'assunzione di un placebo per non privare un paziente della sua cura, per cui nelle IBD il gruppo "placebo" ha una durata limitata ad un massimo di 6-14 settimane.

Consenso informato (Informed Consent Form – ICF). Lo studio sperimentale (Clinical Trial) esiste in quanto esistono pazienti volontari che mettono a disposizione il proprio corpo a favore della Scienza. E' doveroso, quindi, che essi abbiano piena conoscenza e consapevolezza di tutti gli aspetti connessi alle attività richieste dalla sperimentazione. In particolare:

- quali sono gli obiettivi del clinical trial

- che tipo di farmaco si vuole sperimentare
- quali sono le fasi che compongono il clinical trial
- a quali fasi partecipa il volontario
- quali sono i possibili effetti collaterali
- quali procedure/modalità saranno usate durante lo studio
- quanto tempo il partecipante sarà impiegato
- quali sono i suoi diritti
- che può recedere in qualsiasi momento dallo studio
- ecc.

Il modulo del consenso informato riassume tutte le informazioni che riguardano lo studio e deve essere, letto, meditato, eventualmente spiegato e discusso con il medico in modo che vengano chiariti i dubbi su tutti gli argomenti trattati. Con la firma del volontario e del medico, il modulo del consenso informato assume i connotati di documento ufficiale di partecipazione allo studio. Siccome la durata degli studi può essere lunga, può succedere che il protocollo sia modificato nel frattempo. In questo caso il modulo del consenso informato deve essere nuovamente discusso e approvato. A questo proposito è interessante ed esaustivo il documento **LINEE DI INDIRIZZO PER LA RACCOLTA DEL CONSENSO INFORMATO ALLA PARTECIPAZIONE A SPERIMENTAZIONI CLINICHE** dell'AIFA rilevabile nel sito indicato a piè di pagina¹.

Good Clinic Practise (GCP- Linee Guida Buona Pratica Clinica) Il protocollo illustrato e approvato nel modulo del consenso informato è specifico della ricerca clinica in questione ed è stilato utilizzando le Linee Guida di Buona Pratica Clinica, cioè uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza a questi standard di buona pratica clinica garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, ma anche l'attendibilità e l'accuratezza dei dati relativi allo studio. Gli standard di buona pratica clinica sono elaborati dalla Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci a uso umano (International Conference on Harmonisation, ICH), che è un organismo internazionale nato nel 1990 a cui aderiscono i Paesi dell'Unione Europea, gli Stati Uniti e il Giappone. Infatti, le linee guida messe a punto specificano come devono essere condotti gli studi clinici, definiscono il ruolo e le responsabilità dei Comitati Etici, degli Sponsor, degli Sperimentatori e dei Monitor (anche conosciuti come CRA, Clinical Research Associate).

COME SI ARTICOLA UNO STUDIO CLINICO (CLINICAL TRIAL)?

La figura 2 mostra che uno studio clinico si articola in diverse fasi, ciascuna delle quali ha lo scopo di rispondere a quesiti specifici attinenti alla **sicurezza** e all'**efficacia** del farmaco testato. In tutte queste fasi, i ricercatori controllano attentamente la reazione dei pazienti al trattamento, per garantirne prima di tutto la sicurezza. Gli studi clinici sui nuovi farmaci, per la natura stessa della malattia, per lo più confronta i nuovi farmaci ai migliori trattamenti standard disponibili al momento dello studio, risultato di ricerche precedenti. In uno studio clinico, ogni fase si basa sui risultati delle ricerche condotte nelle fasi precedenti, per cui il trattamento sperimentato in una fase potrà passare alla fase successiva solo quando sarà stato dimostrato che esso è almeno tanto sicuro quanto il trattamento standard corrente. Prima che il farmaco passi alla fase successiva della sperimentazione, i dati ottenuti vengono analizzati e approvati da un comitato di revisione (vedi **PROCESSO DI APPROVAZIONE DEI FARMACI**).

¹ [DELL'ENTE CHE OSPITA LA SPERIMENTAZIONE \(aifa.gov.it\)](http://aifa.gov.it)

- **Fase 0 (Fase pre-clinica):** dove si effettuano degli studi preliminari e prove per dimostrare la correttezza delle scelte cliniche e per identificare la giusta molecola da sviluppare e testare.
- **Fase 1:** dove si aumenta progressivamente la dose per avvicinarsi a quella di test, in assenza di tossicità.
- **Fase 2:** dove si prova la sicurezza del farmaco nei confronti della salute dei pazienti partecipanti allo studio, cioè quanto l'uso del nuovo farmaco può indurre complicanze ai partecipanti.
- **Fase 3:** dove si prova l'efficacia del farmaco agli effetti della soluzione
- **Lancio sul mercato:** a questo punto il farmaco viene lanciato sul mercato, dopo tutte le verifiche degli enti istituzionali che sono chiamati a garantire la regolarità delle procedure utilizzate e il raggiungimento degli obiettivi di sicurezza ed efficacia
- **Fase 4 (post-marketing):** dove si tirano le prime conclusioni, dopo i primi mesi di distribuzione e utilizzo del farmaco.

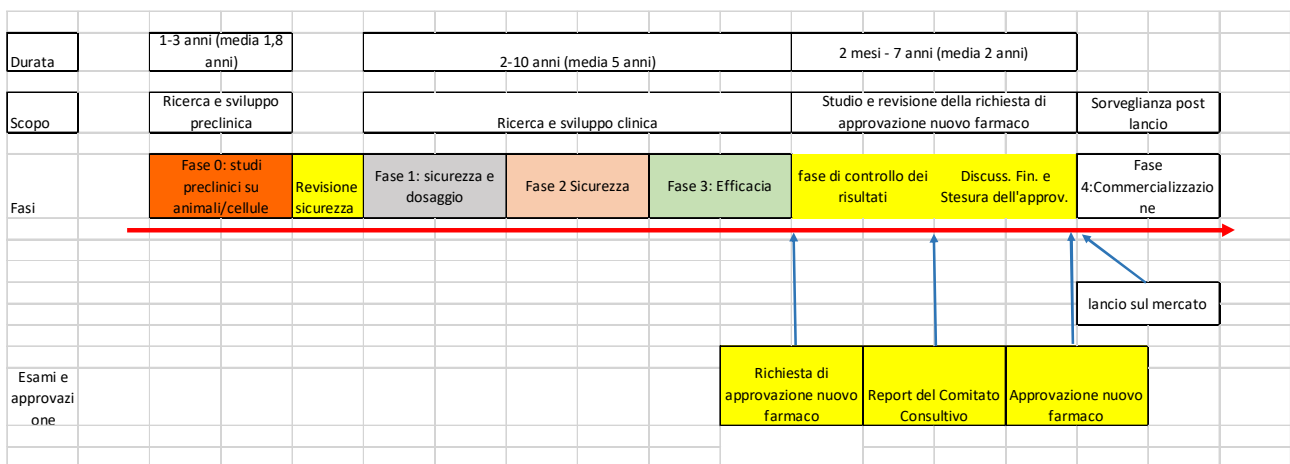


Fig. 2: Rappresentazione schematica di una sperimentazione clinica

- **Fase 0:** Questa fase è il periodo di tempo impiegato a capire se il tipo di molecola/ sostanza/ composto presenta delle probabilità sufficienti a determinare un esito positivo della ricerca clinica. Questi studi vengono effettuati su animali o su culture di cellule, perché è troppo rischioso fare questa sperimentazione sugli esseri umani. Durante questa fase, molti farmaci vengono bocciati per l'inefficacia o l'elevata tossicità. Se dopo gli studi preclinici un farmaco si dimostra promettente, il Comitato etico (CE) pertinente deve approvare un programma che descrive lo studio clinico e viene quindi presentata agli enti di approvazione (ad es. FDA - Food and Drug Administration – negli USA e EMA – European Medicines Agency – in Europa) una domanda di approvazione del protocollo per testare il nuovo farmaco sperimentale. Se la domanda è approvata, il farmaco può essere testato su soggetti umani (attraverso i cosiddetti studi clinici) e si può passare alle fasi seguenti.
- **Fase 1:** La fase I dura circa 1-2 anni e viene condotta generalmente su volontari sani. Essa comprende lo studio della tollerabilità, della farmacocinetica² e della farmacodinamica³. Il numero di pazienti è di solito meno di 50. Si somministrano inizialmente frazioni delle dosi usate sugli animali, aumentandole fino a determinare la dose massima tollerabile nell'uomo e verificando

² La **farmacocinetica** studia gli effetti che i processi dell'organismo hanno sul farmaco (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione).

³ La **farmacodinamica** al contrario, è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo, ed il loro meccanismo d'azione.

attentamente qualsiasi effetto indesiderato dannoso. Si tratta quindi di studi con scopi conoscitivi e non curativi perché permettono di stabilire analogie e differenze con i dati rilevati negli studi pre-clinici fornendo elementi sull'attività terapeutica futura e sul dosaggio da impiegare nell'uomo. Se questa fase viene superata, gli enti di controllo danno il via libera alla fase 2 per la sperimentazione allargata.

- **Fase 2:** Gli studi di fase 2 continuano a studiare la sicurezza del nuovo farmaco, incominciando a valutarne al contempo l'efficacia. E' il momento in cui la molecola viene somministrata per la prima volta ai pazienti per cui era stata studiata. A questo punto vengono coinvolti pazienti in numero maggiore, per lo più fino a 200 persone, proporzionalmente alla frequenza della patologia. I criteri di ammissione, inoltre, sono molto più restrittivi, al fine di costituire campioni di soggetti che siano il più possibile omogenei e che possano dare minore variabilità di risposta. Questa fase viene effettuata in pazienti accuratamente selezionati, con malattia in cui il nuovo farmaco è elettivamente indicato, allo scopo di identificare il dosaggio ottimale e tollerabile, oppure controllati in doppio cieco, finalizzati cioè alla conferma, in condizioni sperimentali corrette, delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale e della tollerabilità di farmaci nuovi o anche di farmaci esistenti ma usati per patologie diverse o in combinazioni con altri farmaci esistenti. I risultati degli studi di fase 2 sono di fatto forniti alle autorità sanitarie preposte per l'approvazione ai fini del passaggio alla fase successiva.
- **Fase 3:** Nella fase 3 si valuta il nuovo farmaco in un campione di soggetti molto più esteso (spesso composto da molte centinaia a migliaia di partecipanti) affetti dalla patologia target. Questi soggetti vengono selezionati secondo criteri che rendano il campione valutato quanto più simile possibile ai soggetti che potrebbero fare uso del farmaco nel mondo reale. Nell'ambito di questa fase si valutano ulteriormente l'efficacia del farmaco e la sicurezza, rilevando eventuali nuovi effetti collaterali e i fattori che predispongono a tali reazioni (come età, sesso, patologie associate e impiego di altri farmaci). Questo è il momento più estensivo, rigoroso (e costoso) di tutto il processo, quello in cui la molecola viene messa a confronto verso il placebo [vedi sopra] o altri farmaci di riconosciuta efficacia, per dimostrarne il vantaggio terapeutico. In questa fase si continua ad approfondire la farmacocinetica e la farmacodinamica, si studia la diagnostica per immagini⁴ e lo di studio di temi come l'incidenza sulla qualità della vita e le preferenze dei pazienti, ecc. Si saggiano anche gli schemi posologici per la commercializzazione e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci. Generalmente questi studi vengono condotti in più di un sito contemporaneamente, quasi sempre a livello internazionale, in ambito universitario od ospedaliero, seguendo rigidi protocolli. La selezione dei pazienti è molto stringente e assicura che essi siano sufficientemente rappresentativi della popolazione di malati (anche in funzione dello stato della malattia), identificando il tipo di paziente più indicato per la cura ed escludendo quelli a rischio, per non esporli inutilmente ai pericoli dello studio.
Per evitare poi che i dati siano influenzati dalle attese del paziente, la sperimentazione in fase 3 si esegue facendo ricorso a prove di confronto con placebo (vedi); tali prove sono distribuite a caso (randomizzazione), così come lo sono anche i pazienti, tra i gruppi oggetto di studio. Inoltre, si ricorre alla sperimentazione detta "in cieco" (il paziente o lo sperimentatore non sono a conoscenza se si sta somministrando farmaco o placebo) o "in doppio-cieco" (entrambi lo ignorano). Questi accorgimenti servono per depurare i dati clinici da eventuali "contaminazioni", dovute a giudizi dello sperimentatore sull'efficacia di un farmaco o dalla innocente convinzione del paziente di stare meglio poiché assume un nuovo farmaco. Infine, in fase 3 vengono studiate anche nuove indicazioni o nuovi dosaggi terapeutici di farmaci esistenti, dimostrando che il nuovo farmaco ha davvero un impatto significativo nella pratica clinica.

⁴ Si pensi ad es alle immagini endoscopiche, particolarmente importanti per le nostre patologie e segnatamente la Malattia di Crohn

- **Fase di Valutazione/Approvazione:** Alla fine della fase 3, si chiede l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco. Se ci sono ancora dei dubbi, possono essere richieste nuove sperimentazioni, arrivando finalmente all'approvazione del farmaco stesso, con precise indicazioni per una patologia definita. A questo punto i risultati conseguiti nella fase 3 completano l'iter di studio del farmaco e vengono presentati ufficialmente agli enti preposti. Tra questi in particolare ci sono le agenzie governative come la FDA⁵ in USA e l'EMA⁶ in Europa che analizzano scrupolosamente i dati, verificano la congruità con gli scopi e gli obiettivi dello studio, controllano attentamente gli eventi avversi occorsi durante tutto il periodo di prova e quindi, se arrivano alla conclusione che il nuovo farmaco è sicuro, efficace e rispetta gli standard di qualità previsti, viene rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio. In Europa l'iter del farmaco per arrivare nelle farmacie è più lungo perché la procedura prevede che sia necessaria anche l'approvazione delle agenzie governative nazionali. Infatti in Italia, successivamente all'autorizzazione da parte dell'EMA, l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) opera le sue valutazioni che se, positive, portano all'autorizzazione di quel determinato farmaco, fornendo anche le indicazioni specifiche per l'utilizzo. L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone e i farmaci in farmacia si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole Aziende Sanitarie inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco (vedi **PROCESSO DI APPROVAZIONE DEI FARMACI**).
- **Fase 4:** Questa è la fase che include gli studi condotti dopo l'approvazione del farmaco e la sua immissione sul mercato. Infatti è detta "sorveglianza post marketing" perché viene attuata dopo l'inizio della commercializzazione. In questo periodo, che teoricamente non ha fine, ma che praticamente dura qualche anno, si acquisiscono ulteriori e nuove informazioni e vengono valutate le reazioni avverse più rare, quelle che negli studi clinici non potevano emergere, ma che con l'uso di massa del nuovo farmaco possono diventare rilevabili. Infatti gli studi eseguiti dopo che un farmaco è stato messo in commercio riguardano milioni di pazienti, e consentono valutazioni statistiche più accurate, con un campione grande a sufficienza per mettere in risalto effetti che riguardano anche il 2% della popolazione, una percentuale non rilevabile negli studi preliminari su piccoli gruppi di pazienti. Questa è detta anche fase della Farmacovigilanza.

COME SI VALUTA L'EFFICACIA?

Abbiamo visto come la fase 3 sia dedicata prevalentemente alla valutazione dell'efficacia del farmaco in prova. Allo scopo, vengono fissati diversi tipi di obiettivi (End Points) che possiamo catalogare in due tipi fondamentali:

- **Obiettivi molto rigorosi:** un tipico esempio di obiettivo molto severo è capire se il farmaco in prova può portare alla morte il paziente. Ovviamente l'utilizzo di questo tipo di obiettivo è strettamente legato al tipo di patologia in esame, come ad es. i tumori e le malattie cardiovascolari, dove l'esito mortale è relativamente frequente. Nel caso delle nostre patologie (IBD), potrebbero essere degli importanti complicanze riportate nei resoconti e nelle osservazioni fatte dai pazienti (**RPO: Relevant Patient Outcomes**). In ogni caso, la valutazione di questo tipo di obiettivi richiede un campione di partecipanti molto esteso.
- **Obiettivi meno rigorosi:** Esistono tuttavia anche obiettivi meno severi tipici delle malattie croniche (come l'IBD) o di sindromi dolorose in cui è possibile fare delle valutazioni come la qualità della vita, il miglioramento dei sintomi, la riduzione delle complicanze, ecc.

⁵ FDA: Food and Drug Administration

⁶ EMA: European Medicines Agency

Questi obiettivi devono essere opportunamente scelti fin dall'inizio, quando si sta progettando lo studio clinico e si sta scrivendo il protocollo del test e devono anche rispondere a dei criteri del tipo:

- **Rilevanza clinica:** devono avere una rilevanza clinica tale da essere riconosciuti importanti dai portatori di interesse per lo studio in questione e cioè medici, pazienti, enti di controllo, istituzioni.
- **Significatività:** devono essere raggiunti con l'utilizzo di un numero ragionevole di partecipanti
- **Accettazione:** gli obiettivi devono essere ritenuti coerenti ed accettabili anche dagli enti che permetteranno la registrazione del farmaco e daranno l'autorizzazione alla sua commercializzazione.

COME SI VALUTA LA SICUREZZA DI UN FARMACO?

Ovviamente un farmaco nuovo viene studiato per risolvere problemi e non per crearne altri. Qualsiasi aspetto legato alla sicurezza, sia durante lo studio clinico sia poi nell'uso quotidiano, viene registrato, analizzato e tenuto in considerazione nella valutazione della sicurezza del farmaco. Quindi anche eventi all'apparenza insignificanti o non in relazione con il test, quali tosse o arrossamento degli occhi, devono essere segnalati. Naturalmente non tutti gli eventi sono uguali ed hanno le stesse conseguenze. Pertanto non basta enumerarli e registrarli ma occorre anche valutarli secondo la scala di gravità indicata nella figura 3.

VALUTAZIONE DELLA GRAVITA' DEGLI EVENTI AVVERSI			
GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
LEGGERO	MODERATO	SEVERO (clinicamente importante, ma senza immediato pericolo di vita)	PERICOLO DI VITA
Evento asintomatico, o con leggeri sintomi, che necessita solamente di osservazione clinica o diagnostica	Evento che presenta leggeri sintomi con interventi minimi, locali, non invasivi	Evento clinicamente significativo, ma senza immediato pericolo di vita, che richiede ospedalizzazione, o prolungamento dell'ospedalizzazione	Evento che causa un pericolo immediato per la vita. E' necessario un intervento immediato.

Fig. 3: Valutazione della gravità degli eventi avversi

Gli eventi di grado 3, 4 e 5 vengono anche detti **eventi avversi seri** e devono essere resi noti entro 24 ore dall'accadimento, indipendentemente dalle festività, agli enti responsabili per l'approvazione e la registrazione del nuovo farmaco e ai Comitati Etici. Il paziente non può essere abbandonato a se stesso e deve essere seguito fino alla risoluzione del problema.

SPONSORS

Gli studi clinici sono dei processi lunghi e costosi che richiedono un impiego notevole di risorse economiche che devono essere raccolte da diverse fonti. A questi fondi provvedono i cosiddetti sponsor, cioè istituzioni pubbliche o enti/aziende private o comunque soggetti che hanno interesse a trovare soluzioni ad un problema clinico. Normalmente gli sponsor sono:

- Enti o istituzioni governativi
- Centri medici universitari
- Aziende farmaceutiche
- Aziende di Biotecnologie
- Aziende produttrici di attrezzature e presidi medici

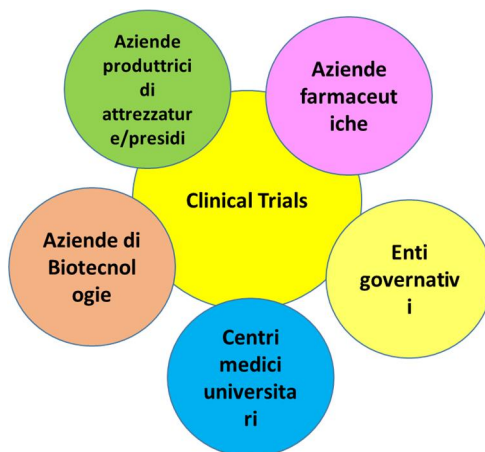


Fig. 4: Sponsor

Essi organizzano e conducono gli studi clinici, elaborano il protocollo dello studio e forniscono le relative informazioni alle competenti autorità governative per l'autorizzazione all'inizio dello studio e per tutti i passaggi successivi, fino all'autorizzazione alla vendita.

ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO CLINICO

Visto il numero dei soggetti coinvolti e l'ampio utilizzo di fondi, lo studio clinico ha bisogno di un'organizzazione ben articolata e motivata per la realizzazione degli obiettivi. Questa organizzazione è basata in primis dal **Gruppo di Ricerca** che è composto da diverse figure ognuna delle quali ha un compito specifico da assolvere:

- **Pazienti Volontari:** Questi sono gli attori principali di uno studio clinico, come i giocatori di una squadra di calcio. Se non ci sono loro non c'è lo studio clinico. Come abbiamo già visto, essi sono pazienti che già soffrono di determinate patologie oppure possono essere anche volontari sani. In tutti i casi essi scelgono volontariamente di partecipare dopo essere stati opportunamente informati sui benefici e sui rischi dello studio clinico (Vedi Consenso Informato). Essi vengono reclutati secondo dei precisi **criteri di eleggibilità o di inclusione** che identificano le caratteristiche

necessarie per partecipare allo studio clinico, per esempio età, sesso, stadio della malattia, trattamenti precedenti, ecc. I **criteri di esclusione**, invece, sono le caratteristiche che impediscono ai volontari di prendere parte allo studio. A seconda del tipo di studio e dalla fase, il gruppo di ricerca offrirà di partecipare solo a determinati pazienti individuati grazie a questi criteri, in modo da massimizzare i potenziali benefici e minimizzare i rischi. I criteri di eleggibilità sono reperibili nei registri degli studi clinici, che di solito forniscono queste informazioni insieme al titolo dello studio, la sede e i contatti del gruppo di ricerca o nel protocollo dello studio.

Perché una persona dovrebbe partecipare a uno studio? Quali **benefici** ne trae?

- **Accesso a terapie nuove:** Sicuramente una ragione importante è quella di poter avere accesso a terapie nuove, specialmente quando quelle esistenti sul mercato si stanno dimostrando scarsamente efficaci per il paziente.
- **Supporto medico:** Il volontario ha la sicurezza che lo staff medico lo terrà accuratamente sotto controllo per tutto il periodo, pronto a reagire a qualunque segnale si manifesterà nella sua salute.
- **Aiutare gli altri:** Accanto a queste ragioni pratiche ed individuali c'è anche una ragione più etico-filosofica e cioè il fatto di sentirsi utili allo sviluppo della scienza per il benessere del genere umano attraverso il proprio contributo personale.
- **Compensazioni economiche:** Non sono previste compensazioni in denaro per la sola partecipazione. In certi casi possono essere previste forme di rimborso per alcune voci di spesa come ad es. i trasporti da e per il centro clinico.

Accanto a questi benefici, sono da menzionare anche i **rischi** connessi.

- **Eventi avversi:** Abbiamo visto che possono essere registrati degli eventi avversi o comunque conseguenze indesiderate sullo stato di salute del volontario.
 - **Stress emotivo:** Ci possono essere anche effetti negativi dal punto di vista emotivo dovuti al fatto che possono essere fatte delle indagini sullo stato psichico del paziente o semplicemente per lo stress connesso con le sperimentazioni in sé e alle incertezze degli esiti.
 - **Spese non rimborsate:** Anche se remote, si possono manifestare delle condizioni in cui delle spese non sono rimborsate perché non previste dal protocollo della sperimentazione.
 - **Privacy:** potrebbe non far piacere al paziente sapere che i suoi dati personali e sanitari sono a conoscenza di un ampio numero di enti e istituzioni coinvolte nella sperimentazione.
- **Principal Investigator** (Sperimentatore principale o Responsabile scientifico): Questo professionista, normalmente medico, ha lo stesso ruolo di un allenatore in una squadra di calcio. I suoi compiti principali sono:
 - Organizzare lo studio.
 - Analizzare i dati
 - Motivare e dirigere il gruppo di partecipanti allo studio
 - Assicurarsi che il protocollo dello studio clinico sia seguito e applicato come previsto.
 - **Clinical Research Coordinator** (CRC – Coordinatore della Ricerca Clinica – Data Manager). Proseguendo nell'esempio della squadra di calcio, questa figura è come quella del vice-allenatore o suo braccio destro. E' la figura che lavora a fianco dello Sperimentatore Principale per registrare e classificare i dati ed è anche quella che è più vicina ai volontari perché gestisce le attività dello studio clinico giorno per giorno. E' il primo contatto per i volontari e risponde a tutte le loro domande sui diversi aspetti dubbi della sperimentazione.
 - **Volunteers protections** (Protezione dei pazienti volontari). Come l'arbitro e i segnalinee in una partita di calcio esistono delle figure o enti che proteggono i pazienti volontari e assicurano che lo

studio venga condotto seguendo le regole concordate. Inoltre rivedono lo studio prima che parta in modo da garantire l'aderenza ai principi etici e lo seguono per tutto l'iter. Accanto a persone che ricoprono questo ruolo ci sono anche enti formati da gruppi indipendenti di persone (Comitati Etici – vedi) o enti governativi deputati all'approvazione dei farmaci e alla loro registrazione (come il Food and Drug Administration – FDA - in USA o l'European Medicine Agency – EMA – in Europa – vedi).

- **Familiari e amici:** Essi svolgono lo stesso ruolo che hanno i tifosi di una squadra. Essi supportano psicologicamente i pazienti nel loro percorso, scambiando opinioni sullo studio in questione e aiutandoli a valutare eventuali aspetti pratici e logistici associati alla partecipazione allo studio clinico. Aiutano a capire le caratteristiche della sperimentazione clinica, discutendo con l'interessato, se lo desidera, il modulo di consenso informato, annotando eventuali osservazioni o aspetti da chiarire o discutere con il medico. Si prendono cura fisicamente della persona, accompagnandola ad es. agli appuntamenti medici, o supportandola nelle attività domestiche se necessario o nell'assunzione dei farmaci o standole a fianco in caso di disagi o disturbi.
- **Comitato Etico (Ethic Committee).** Il Comitato Etico è “un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenere il consenso informato”. Dunque il Comitato Etico è un organismo indipendente a garanzia dei pazienti ed è composto da medici, rappresentanti dei pazienti, esperti di etica, religiosi, farmacologi, statistici e altri professionisti. Per indipendenza si intende l'assenza di rapporti di lavoro tra il singolo membro e l'istituto di ricerca e deve esserci una totale assenza di conflitti di interesse rispetto alla sperimentazione proposta. Il Comitato Etico valuta la sperimentazione tenendo presente innanzitutto i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti coinvolti nello studio. Questi aspetti devono prevalere sugli interessi della scienza e della società. Proprio per le finalità e le competenze del Comitato Etico, esso può esprimere parere favorevole, sfavorevole oppure sospensivo, chiedendo la modifica dei Protocolli di studio nel miglior interesse dei pazienti. L'ottenimento del parere favorevole del Comitato Etico è uno degli elementi essenziali per poter attivare una sperimentazione clinica.

ORGANIZZAZIONE DI UNO STUDIO CLINICO

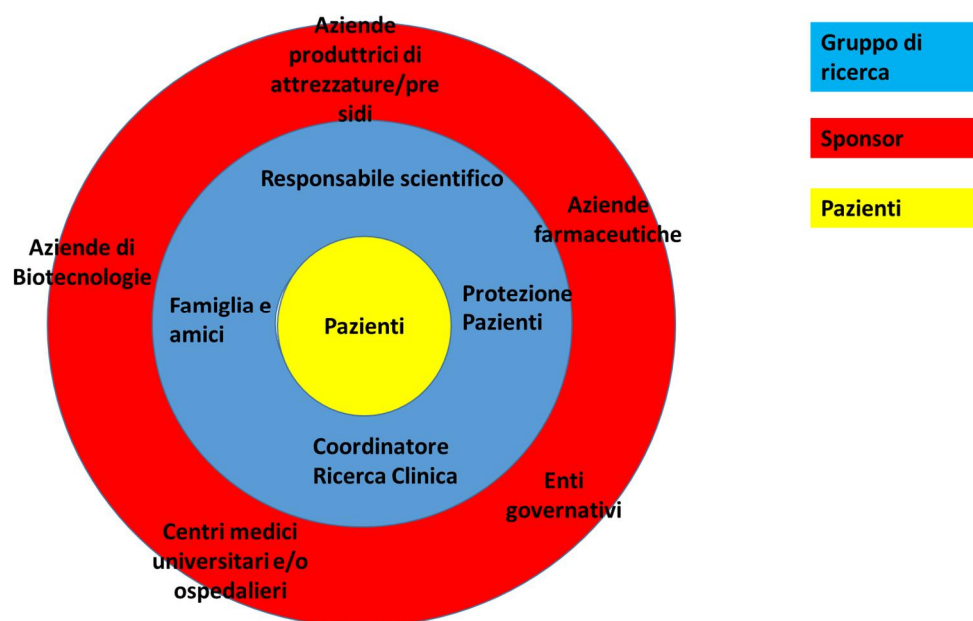


Fig. 5: Enti che partecipano alla sperimentazione clinica

NOTE SULLA COMPRESIONE DEI DOCUMENTI

Nel paragrafo riservato al Consenso Informato (vedi) si è già ribadita l'importanza della perfetta comprensione da parte del partecipante del contenuto di questo fondamentale documento e della necessità di essere aiutato dalla presenza del medico curante o del coordinatore della Ricerca o da altre figure vicine che possano supportarlo nella decisione. In questo paragrafo si vuol mettere in evidenza l'importanza che tutti i documenti siano nella lingua parlata dai partecipanti (siano essi volontari che medici), in quanto moltissime sperimentazioni cliniche sono multicentriche quindi con centri appartenenti a diversi Paesi. Da qui la necessità di avere a disposizione un servizio di traduzione con approfondite conoscenze delle materie cliniche e delle diverse lingue di utilizzo, spingendosi anche a lingue locali (come capita ad esempio in Spagna, dove spesso è necessario tradurre i documenti in Castigliano, Catalano e Basco).

Evidenze basate sull'Esperienza - Real-World Evidence (RWE). Questo documento raccoglie tutti i dati osservazionali che mettono in risalto quello che accade durante la sperimentazione e la somministrazione dei farmaci in prova. In più esso contiene un grande numero di dati ottenuti da fonti esterne alla sperimentazione come ad esempio data base clinici, registri di patologia (se esistenti), apparecchiature portatili indossate da pazienti per la rilevazione di parametri fisiologici o anche informazioni e dati provenienti da pazienti partecipanti a sperimentazioni simili o collegate. Le evidenze basate sull'evidenza sono particolarmente usate per monitorare il processo di sviluppo del farmaco e la vigilanza una volta che il farmaco è sul mercato per il rilievo degli eventi avversi (farmacovigilanza). Essa mette anche in risalto le attitudini e i comportamenti dei pazienti ed eventuali esiti negativi.

COINVOLGIMENTO DEI PAZIENTI

In questi ultimi anni si è sempre più preso atto dell'importanza del coinvolgimento attivo dei pazienti nella sperimentazione clinica e, più in generale, in tutte le attività di ricerca che lo riguardano. In particolare per **"coinvolgimento del paziente nella ricerca"** si intende⁷ una significativa, attiva e collaborativa interazione tra pazienti e ricercatori, dove le decisioni lungo tutto il processo della ricerca siano influenzate e tengano conto dei contributi di esperienza, valori e di conoscenza dei pazienti, che vengono riconosciuti come partner e non solo come semplici partecipanti. Sono diversi i fattori positivi di un coinvolgimento attivo dei pazienti/volontari in una ricerca clinica.

- **Miglioramento in generale della ricerca:** L'apporto dei pazienti nella progettazione della ricerca, nella sua conduzione e nel confronto dei dati e dei risultati dei diversi gruppi rende più facile ed immediato l'approccio alla sperimentazione che li riguarda, grazie allo spirito pratico e fortemente legato alle esperienze vissute in prima persona dei pazienti.
- **Minor numero di abbandoni:** Questo migliore clima ha anche un risvolto positivo nella gestione dei pazienti. Si è infatti verificato un minor numero di abbandoni da parte dei pazienti grazie al miglior livello di informazioni, al fatto di sentirsi parte attiva ed importante della sperimentazione per le proprie malattie, e anche grazie alla migliore conoscenza delle conseguenze e eventuali eventi avversi che dovessero manifestarsi.
- **Interesse nella ricerca:** In particolare un maggiore coinvolgimento dei pazienti determina anche un generale aumento dell'interesse dell'opinione pubblica nella ricerca, il che ha anche un effetto economico positivo dovuto all'aumento delle donazioni per questo argomento.
- **Migliori e più rapide decisioni:** Il coinvolgimento assicura poi un miglior atteggiamento del paziente nel modo di riportare i risultati della sperimentazione e soprattutto gli eventi avversi che qualche volta vengono minimizzati per paura di essere esclusi dallo studio. Questa apertura permette agli

⁷ Defining Patient Engagement in Research: Results of a Systematic Review and Analysis: **Report of the ISPOR Patient-Centered Special Interest Group** (vedi link n. 16)

enti decisori e a quelli che valutano le procedure (HTA – Health Technology Assessment)) di acquisire un miglior livello di informazioni e di accelerare le decisioni conseguenti.

- **Migliore gestione degli effetti collaterali.** Un paziente pienamente coinvolto nello studio permette a sé stesso e ai ricercatori di gestire nel migliore dei modi eventuali effetti collaterali, prima di tutto riportandoli correttamente, tempestivamente e completamente negli appositi report (PRO Patient Reported Outcomes).
- **Interruzioni.** Analogamente è più facile gestire le eventuali interruzioni della terapia per qualunque motivo, inclusi i periodi di vacanza di cui un paziente può aver bisogno.
- **Indicazioni di prezzo.** Il coinvolgimento dei pazienti è poi necessario per l'identificazione della corretta fascia di prezzi in cui inserire il nuovo farmaco una volta che sarà sul mercato.
- **Ulteriori benefici:** La collaborazione attiva tra pazienti e sponsor determina altri effetti positivi quale ad esempio quello di rendere più facile l'informazione sull'offerta di studi ai potenziali volontari e quindi il reclutamento come anche l'accesso alla sperimentazione dei farmaci di interesse, la determinazione degli obiettivi dello studio in particolar modo legati alla qualità della vita, la revisione del consenso informato, l'accordo sul modo di riportare gli eventi che si verificano durante lo studio, l'identificazione precisa dei bisogni dei pazienti tra cui anche la scelta dei siti di sperimentazione, che ha portato all'allargamento del numero dei centri di sperimentazione, nella volontà di rendere più facile la vita ai pazienti.

Nella figura 6 sono riassunti i vari momenti e i temi principali del coinvolgimento dei pazienti e dei loro rappresentanti, nelle varie fasi dello studio clinico. Come riportato nella nota, le attività in rosso richiedono un'estesa competenza dei pazienti e dei loro rappresentanti nelle patologie in esame mentre quelle in blu richiedono una competenza di più basso livello.

COINVOLGIMENTO PRATICO DEI PAZIENTI



Colori:

Coinvolgimento di pazienti con alta competenza nelle patologie in esame

Coinvolgimento di pazienti con media competenza nelle patologie in esame

Fig. 6: Momenti e attività di coinvolgimento dei pazienti

COMITATI CONSULTIVI DEI PAZIENTI

Lo schema di fig.6 mette in risalto le attività e i momenti in cui i pazienti possono essere coinvolti durante uno studio clinico. L'esperienza di chi sta vivendo praticamente la sperimentazione è fondamentale per chi l'ha organizzata e la sta conducendo. L'interazione tra pazienti partecipanti allo studio e chi l'organizza è molto più efficace se è svolta dal cosiddetto **Comitato consultivo dei pazienti (Community Advisory Board – CAB)** che è un gruppo di pazienti esperti che è in grado di dialogare con le istituzioni e le aziende farmaceutiche e di fornire informazioni utili allo svolgimento dello studio clinico in tutte le sue fasi (fig. 6). Questo supporto può interessare tutto lo sviluppo dello studio o solo una parte di esso o può anche essere relativo ad aspetti operativi come l'aiuto alla selezione dei partecipanti o la tenuta dell'agenda generale e dei registri dello studio. Può anche avere voce nella gestione del protocollo dello studio, ad es. curando la comprensione e l'aggiornamento del Consenso Informato o facilitando la relazione tra sponsor concorrenti (ad es. aziende farmaceutiche concorrenti che partecipano allo stesso studio) o anche interessandosi a limitati casi in cui può essere applicato il concetto di "uso compassionevole" del farmaco in prova. Non meno importante è il contributo che possono dare i Comitati di pazienti sulla valutazione di un equo livello di prezzi del nuovo farmaco, una volta che sarà sul mercato e infine sulla raccolta delle evidenze di ciò che accade durante il reale utilizzo dopo l'approvazione alla distribuzione. Non è raro infatti che le aziende farmaceutiche o in generale gli organizzatori degli studi clinici non abbiano una buona conoscenza di ciò che accade nella vita reale del paziente e quindi hanno veramente bisogno di informazioni certificate di ritorno da chi sta veramente usando il farmaco. I comitati consultivi, che sono nominati dai pazienti, eliminano anche il pericolo che gli sponsor nominino loro stessi i rappresentanti dei pazienti secondo i loro interessi.

ALTRI ENTI OPERANTI NEGLI STUDI CLINICI.

I Comitati consultivi di pazienti operano in maniera più efficace se sono seguiti e supportati da organizzazioni specializzate nel fornire addestramento e strumenti di lavoro per operare efficacemente lungo tutto il processo di sviluppo di un farmaco.

Una di queste ad esempio è **EURORDIS (European Rare Diseases)** che è un'alleanza non-governativa di organizzazioni di pazienti che rappresentano 974 organizzazioni di pazienti di altrettante malattie rare in 74 Paesi. In pratica dà voce a circa 30 milioni di pazienti affetti da malattie rare in Europa. Il compito di EURORDIS è quello di supportare, guidare, fornire strumenti ai vari comitati consultivi (CAB), ad esempio

- Identificando e addestrando gruppi di pazienti (componenti dei Comitati consultivi) che durante la ricerca fungeranno da "ispettori"
- Aiutando a organizzare gli incontri tra i vari attori dello studio clinico e moderando, se occorre, le discussioni
- Aiutando le parti a stilare i diversi atti e il protocollo d'intesa
- Assicurando che tutti gli incontri e la nomina dei membri sia pubblica in modo da garantire la completa trasparenza delle attività
- Fornendo ai membri dei comitati un ciclo completo di addestramento allo scopo di conoscere bene i meccanismi che presiedono allo sviluppo di un nuovo farmaco. Gli argomenti che solitamente sono trattati in questi cicli sono:
 - Etica nello sviluppo dei farmaci
 - Ricerca medica
 - Valutazione rischi-benefici e farmacovigilanza

- EMA (European Medicines Agency)
- Il quadro normativo medico e procedurale
- La statistica nella Ricerca e sviluppo di nuovi farmaci
- Introduzione sul mercato e Health Technology Assessment (HTA– Valutazione delle tecnologie che riguardano la Salute)

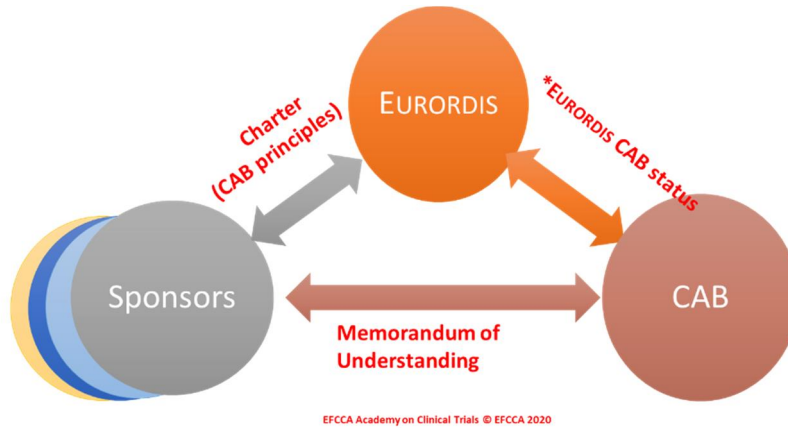


Fig. 8: Ruolo di Eurordis

Per dare un'idea del livello di attività, alla fine del 2019 EURORDIS supportava 6 Comitati consultivi in EUROPA, attivi in 32 studi clinici per lo sviluppo di 36 nuovi farmaci, con 20 atti di indirizzo firmati tra le parti e un coinvolgimento di 65 membri addestrati con 150 ore di formazione.

Un'altra organizzazione europea operante su questi temi è **EUPATI** (European Patients' Academy on Therapeutic Innovation), fondazione non-profit con sede nei Paesi Bassi che fornisce addestramento e formazione ai pazienti e ai loro rappresentanti per poter operare lungo tutto il processo di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco e migliorare la disponibilità e qualità delle informazioni mediche a tutti gli interessati. Per raggiungere questi obiettivi EUPATI ha sviluppato una sorta di scuola aperta e una "scatola degli attrezzi" che fornisce strumenti multilingua ad accesso diretto, usati finora da circa 4 milioni di utilizzatori in 13 lingue diverse.

Le attività svolte da questo tipo di enti non-profit mettono in risalto la grande forza dell'attivo coinvolgimento dei pazienti e del ruolo svolto dalle loro organizzazioni nel condurre e formare il processo di ricerca dall'inizio fino alla definizione della cura.

LE AZIENDE FARMACEUTICHE

Tra i principali attori nei processi di sviluppo di nuovi farmaci figurano le aziende farmaceutiche che hanno interesse, risorse, capacità e conoscenze per attuare il processo di selezione dei composti, sperimentazione delle nuove molecole, organizzazione dei processi di sviluppo, di produzione, di commercializzazione e di gestione dei farmaci una volta arrivati sul mercato.

E' interessante vedere, seppur a grandi linee, come opera una grande multinazionale farmaceutica e come assicura i contatti con i numerosi enti/gruppi/pazienti interessati allo sviluppo di un nuovo farmaco. A questo scopo ci può aiutare lo schema di figura 7 che mette in evidenza le aree dell'Azienda farmaceutica coinvolte nella sperimentazione e le loro interconnessioni.

Come si vede, c'è un'area che si occupa delle molecole e dei composti che potenzialmente potrebbero essere soggette a sperimentazione per diventare farmaci e un'area dove ci sono le competenze dello sviluppo del potenziale nuovo farmaco. Dalle attività congiunte di queste aree scaturiscono i composti che,

fra i tanti, vengono scelti per l'inizio della sperimentazione clinica. A questo punto il ruolo preminente diventa quello della ricerca e sviluppo che si appoggia anche a partner certificati esterni all'azienda.

Nel frattempo un'altra area aziendale si occupa della facilitazione all'accesso ai volontari (C), una volta che sono stati decisi i criteri di eleggibilità e di esclusione dallo studio. I volontari sono fondamentali per l'esecuzione di ogni attività nella sperimentazione clinica come è anche importante raccogliere tutte le informazioni e i loro bisogni e di quelli delle persone (familiari e amici) che li supportano in questo periodo. Questo è il compito dell'area D, comunemente indicata come "la voce dei pazienti".

Un ruolo molto importante poi viene svolto dall'area che si occupa della raccolta, sistemizzazione e gestione dei numerosissimi dati che sono generati durante una sperimentazione clinica. Essi sono oggetto di costante verifica e discussione tra gli addetti ai lavori e con le autorità sanitarie dei paesi dove si svolge la ricerca, soprattutto in incontri formali alla fine di ogni fase che, se danno risultati positivi, portano all'avvio di quella successiva. Nella figura 7 sono riportati gli argomenti toccati in questi incontri.

Infine, verso la fine della regolazione ogni singolo sistema sanitario nei diversi paesi incomincia a ragionare sulla rimborsabilità dei farmaci, sugli impatti economici sui sistemi nazionali di assistenza, sulla determinazione dei prezzi di acquisto e sugli eventuali contributi da chiedere ai pazienti (ticket). A questo segue la negoziazione vera e propria dei prezzi di acquisto del nuovo farmaco (F).

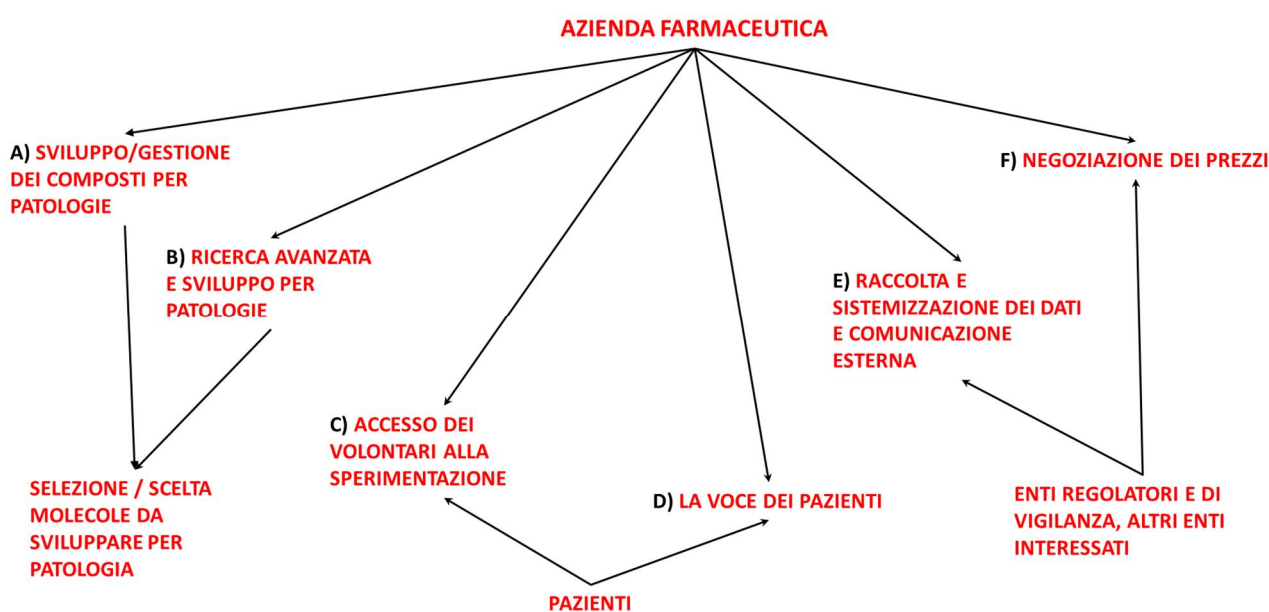


Fig. 7: Aree dell'Azienda farmaceutica coinvolte nella sperimentazione e le loro interconnessioni

PROCESSO DI APPROVAZIONE DEI FARMACI.

L'iter di sviluppo del nuovo farmaco è regolato strettamente da enti governativi che ne seguono passo passo lo studio clinico, dall'approvazione del protocollo fino all'analisi di tutto ciò che accade nelle diverse fasi della sperimentazione e soprattutto degli eventi avversi. Alla fine della fase tre, chi ha organizzato lo studio clinico sottopone i report conclusivi e tutti i documenti raccolti all'approvazione degli enti regolatori come FDA in USA e EMA in Europa.

FDA (Food and Drug Administration). Questa è una grande organizzazione americana che ha la missione di proteggere la salute pubblica controllando i processi di sviluppo ed in particolare la sicurezza e l'efficacia

dei farmaci per gli esseri umani e per gli animali, I prodotti biologici, le attrezzature mediche. Questo ente è anche responsabile della sicurezza dei cibi e dei cosmetici commercializzati negli Stati Uniti e anche dei prodotti che emettono radiazioni. In una parola, si occupa di tutti i prodotti che possono avere un impatto sulla persona o sull'animale che li usa.

Più specificatamente per i farmaci, FDA è responsabile del miglioramento della salute pubblica, favorendo le innovazioni che possono aumentare l'efficacia, la sicurezza e la disponibilità ai pazienti, aiutando il pubblico a ottenere informazioni certificate e basate sull'evidenza scientifica su tutto quello che si usa per mantenere e migliorare la propria salute.

EMA (European Medicines Agency). L'EMA è un'agenzia della Comunità Europea che ha la responsabilità di valutare scientificamente, supervisionare e controllare la sicurezza dei farmaci commercializzati nella Comunità. Questa agenzia è governata da un Comitato di Gestione indipendente ed è completamente autonoma in tutte le sue attività. Essa opera con quattro gruppi di lavoro sui seguenti argomenti:

- **Digital Business Transformation:** questo gruppo governa le complesse forze che regolano le iniziative relative alla digitalizzazione che hanno impatto sulla strategia di EMA, sulla sua struttura e sulle sue attività. In particolare si occupa degli importanti cambi introdotti da iniziative legislative e dallo sviluppo delle tecnologie digitali.
- **The Data Analytics and Methods:** questo gruppo assicura all'Agenzia e alla sua rete di enti nazionali di approvazione le capacità e la conoscenza dei metodi e Analisi dei dati per supportare le decisioni relative ai rischi-benefici con dati sicuri e certificati.
- **The Regulatory Science and Innovation:** questo gruppo fornisce all'Agenzia e alla sua rete di enti nazionali di approvazione le chiavi di lettura delle future tendenze relative alla tecnologia e alla scienza e il loro utilizzo nella definizione della strategia, pianificazione e governo delle attività di approvazione e regolamentazione.
- **The Clinical Studies and Manufacturing:** questo gruppo è quello che specificatamente si occupa delle strategie di EMA relative ai processi di sviluppo, produzione e commercializzazione dei farmaci nella Comunità Europea.

Questi gruppi coinvolgono un gran numero di esperti in tutta Europa che compongono i molti Comitati Scientifici dell'Agenzia. Per raggiungere i suoi obiettivi, EMA insiste sulla sua indipendenza e sulla trasparenza delle attività e lavora a stretto contatto con le competenti autorità nazionali che in ogni paese della Comunità si occupano di salute pubblica. Per l'Italia, EMA ha rapporti con il Ministero della Sanità e specificatamente con l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). AIFA è un ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero dell'Economia, collaborando con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo. I suoi compiti sono:

- Garantire l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato su tutto il territorio nazionale, grazie all'applicazione delle direttive europee e delle normative nazionali sulla sperimentazione clinica.
- Provvedere al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica. In particolare l'AIFA ha il compito di negoziare i prezzi di acquisto dei nuovi farmaci dai produttori e definirne la rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

- Assicurare innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure per la registrazione, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare
- Favorire gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività, attraverso l'opera dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC) che verifica il grado di innovatività e le aree della ricerca pubblica e privata in Italia.
- Dialogare ed interagire con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive
- Promuovere la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle best practices internazionali.

L'Agenzia Italiana del farmaco opera le sue valutazioni fornendo le indicazioni specifiche per l'utilizzo di quel determinato farmaco. Ma prima che il farmaco sia effettivamente disponibile per i pazienti è necessario che le singole Regioni, ed in alcuni casi le singole Aziende Sanitarie, lo inseriscano nei loro prontuari. Solo a questo punto, con la prescrivibilità da parte dei medici e la effettiva distribuzione da parte dei farmacisti, si conclude l'iter di approvazione e si apre quello della farmacovigilanza.

CONCLUSIONI

Ho pensato di condensare in queste pagine quello che ho appreso nel corso EFCCA su questo argomento quando, man mano che lo frequentavo a cavallo tra 2020 e 2021, mi rendevo conto della crescente complessità dell'organizzazione che ruota intorno ai volontari in una sperimentazione clinica. Questa complessità schematizzata nelle figure 9 e 10, rende anche bene l'idea della volontà di assicurare il rispetto scrupoloso delle procedure per dimostrare la serietà della sperimentazione allo scopo di aiutare i pazienti a combattere la loro malattia e a prevenire eventuali problemi in futuro.

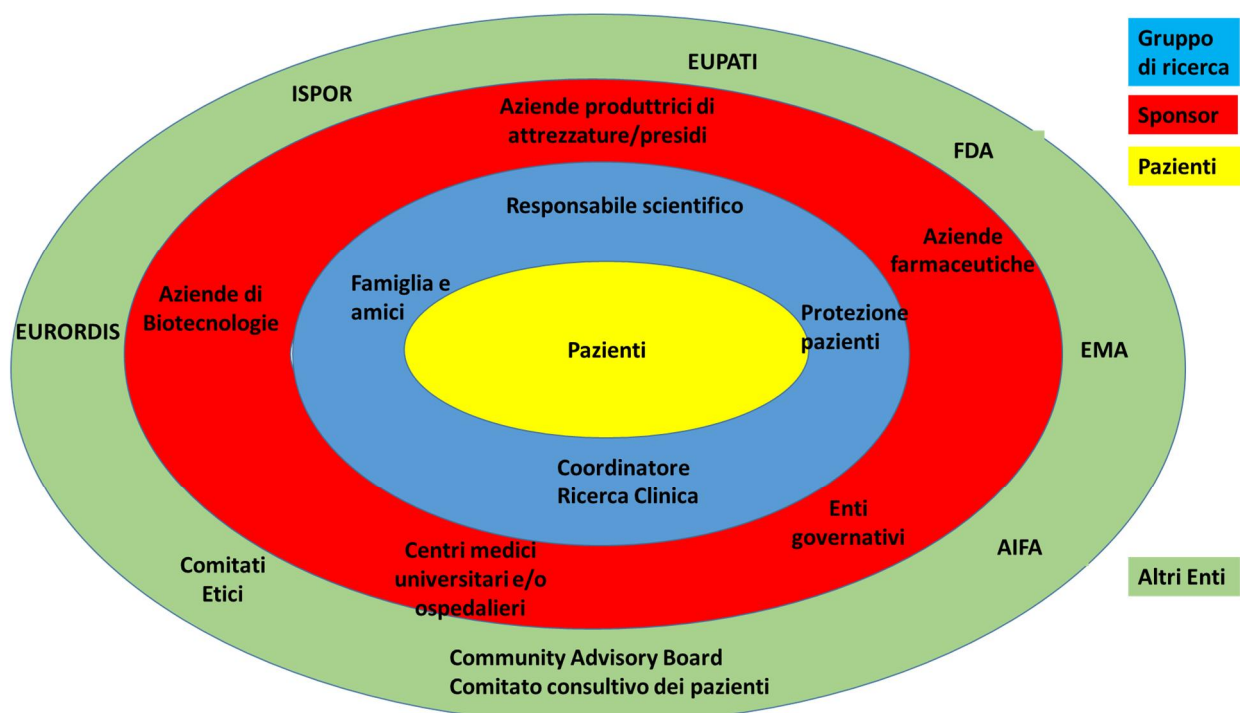


Fig. 9: Schema complessivo degli Enti che partecipano alla sperimentazione clinica di un farmaco

Spero di essere stato utile per la comprensione di processi così articolati e con tanti portatori di interessi a volte contrastanti. E spero anche di essere stato utile a far capire come non si può prescrivere un farmaco per una patologia se non lo si è opportunamente sperimentato per un tempo adatto e inversamente proporzionale all'entità dei campioni di partecipanti al trial.

Specialmente in questo periodo di Covid, dove si è assistito allo studio e all'immissione sul mercato dei relativi vaccini in un tempo molto più breve del solito, ciò è stato dovuto all'elevatissimo livello di fondi messi a disposizione dagli sponsor ed in particolare dalle istituzioni governative il che ha permesso di arruolare un numero molto più grande di partecipanti allo studio in moltissimi paesi del mondo.

Guardiamo quindi con fiducia a queste sperimentazioni. In fondo il loro scrupoloso rispetto ha permesso in questi ultimi decenni di scoprire e utilizzare con successo un crescente numero di farmaci che hanno di conseguenza allungato l'aspettativa di vita, migliorandone contemporaneamente la qualità.

E' grazie a queste sperimentazioni che, alla fine, la Scienza riuscirà a trasformare la "C" di cronico nelle nostre patologie in "A" di acuto!

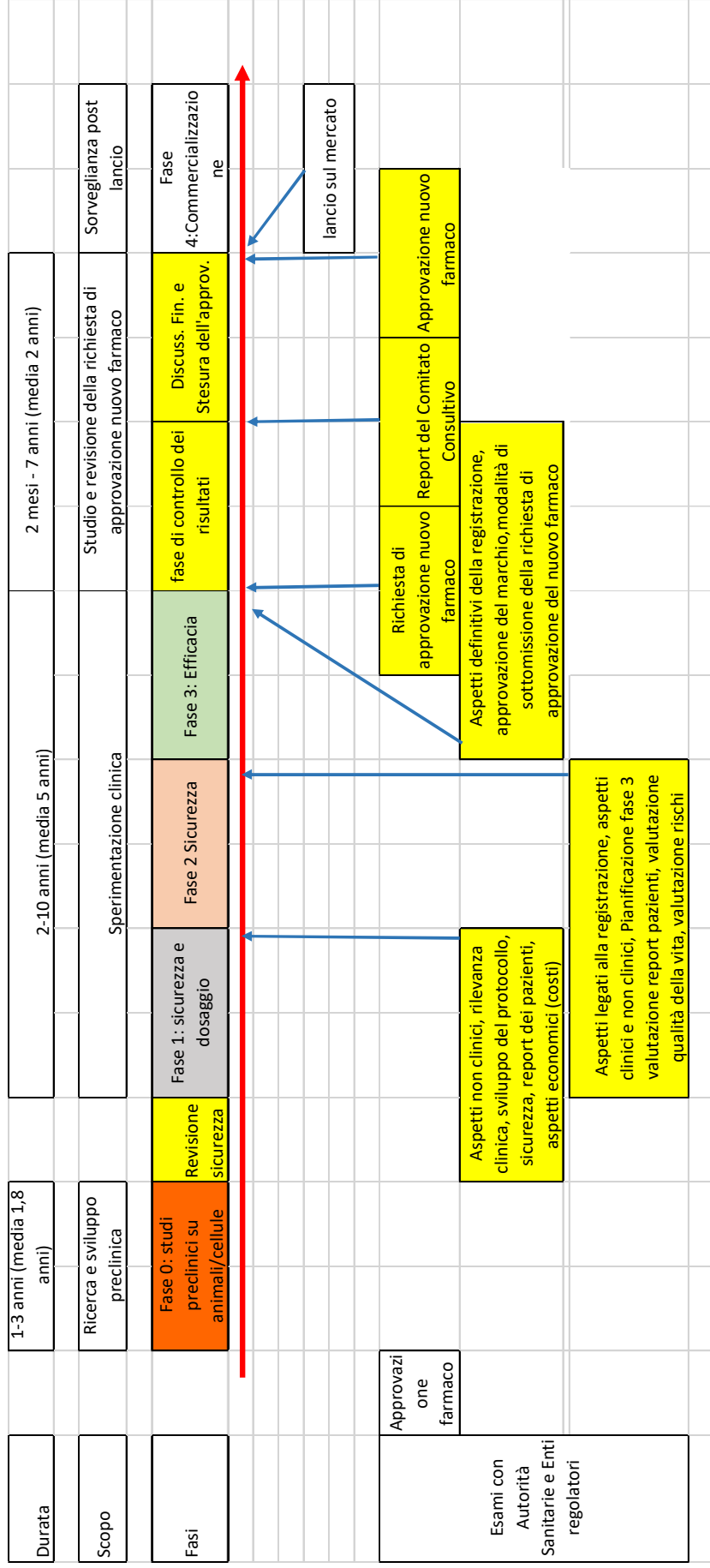


Fig.: 10: Schema complessivo delle attività per la sperimentazione clinica di un farmaco

LINK UTILI

- 1) <https://www.efcca.org/en/clinical-trials>
- 2) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
- 3) [DELL'ENTE CHE OSPITA LA SPERIMENTAZIONE \(aifa.gov.it\)](http://www.aifa.gov.it)
- 4) <https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>
- 5) <https://eudract.ema.europa.eu/> European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; EudraCT
- 6) <http://www.nih.gov/> US National Institutes of Health; NIH
- 7) <http://www.emea.europa.eu/ema/> European Medicines Agency; EMA lub EMEA
- 8) <http://www.fda.gov/> US Food and Drug Administration; FDA
- 9) <http://www.who.int/en/> World Health Organization; WHO
- 10) PFMD – <https://patientfocusedmedicine.org/>
- 11) CTTI - <https://www.ctti-clinicaltrials.org/>
- 12) PARADIGM- <https://imi-paradigm.eu/>
- 13) EURORDIS - <https://www.eurordis.org/services-and-trainings>
- 14) EUPATI - <https://toolbox.eupati.eu/>
- 15) ACTG - <https://actgnetwork.org/community-resources/>
- 16) ISPOR - <https://www.ispor.org/member-groups/special-interest-groups/patient-centered>
- 17) [U.S. Food and Drug Administration \(fda.gov\)](http://www.fda.gov/)

Novembre 2021

Raffaele Campanella