



## La linea guida per la sperimentazione clinica



La linea guida di Buona Pratica Clinica [Good Clinical Practice (GCP)] è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani.

La GCP ha l'obiettivo di fornire, in conformità con i principi per la tutela dei diritti dell'uomo stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, uno standard comune ad Unione Europea, Giappone e Stati Uniti per facilitare la mutua accettazione dei dati clinici da parte delle autorità regolatorie di queste aree geografiche.

La linea guida recepita dall'Italia (G.U.R.I. n.191 del 18 agosto 1997) è stata messa a punto sulla base delle GCP attualmente adottate da Unione Europea, Giappone e Stati Uniti, oltre che da Australia, Canada, Paesi Nordici e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

**La prima parte** della linea guida contiene un glossario di terminologia tecnica e la definizione di ciascun termine, in ordine alfabetico.

Il glossario è utile sia per la stesura sia per l'esame di un protocollo di sperimentazione clinica.

**La seconda parte** enuncia i principi di GCP:

1. Gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispettano la GCP e le disposizioni normative applicabili.
2. Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi e inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio sia per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.
3. I diritti, la sicurezza, e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.
4. Le informazioni disponibili, non cliniche e cliniche, relative a un prodotto in sperimentazione devono essere adeguate a supportare lo studio clinico proposto.
5. Gli studi clinici devono essere scientificamente validi, e devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato.
6. Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di un comitato etico indipendente.
7. Le cure mediche prestate e le decisioni di natura medica prese nell'interesse dei soggetti ricadranno sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato oppure, se del caso, di un dentista qualificato.
8. Tutti gli individui coinvolti nell'effettuazione di uno studio devono possedere l'istruzione, la preparazione e l'esperienza necessarie a espletare le loro specifiche mansioni.
9. Un consenso informato deve essere ottenuto e liberamente fornito da ciascun soggetto prima della sua partecipazione allo studio.
10. Ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata, trattata e conservata in modo tale da consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica.
11. Dev'essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettandone le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.
12. I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti, e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.
13. Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio.

**La terza parte** tratta di comitati etici, definiti come "Commissione di Revisione dell'Istituzione/Comitato Etico Indipendente (IRB/IEC)", il cui ruolo è stato di recente meglio specificato (Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici; G.U.R.I. 28 maggio 1998, Serie generale n.22).

Compito principale dello IRB/IEC è la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere di tutti i soggetti che partecipano allo studio, con particolare attenzione agli studi che coinvolgono soggetti vulnerabili.

Gli strumenti a disposizione dello IRB/IEC per svolgere questo compito sono puntualmente definiti.

Spetta allo IRB/IEC valutare i protocolli di studio, e gli eventuali emendamenti, in base ai presupposti scientifici, agli end-points e alla loro fattibilità, cioè alle competenze dello sperimentatore e alle risorse a sua disposizione. Deve periodicamente riesaminare ogni studio in corso a intervalli appropriati al grado di rischio cui i soggetti in studio sono esposti, comunque almeno una volta l'anno.

Deve garantire la congruità dell'informazione su cui si basa il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

Nel caso di un protocollo che indichi come non possibile ottenere il previo consenso del soggetto, lo IRB/IEC deve garantire che il protocollo proposto e/o altra documentazione soddisfi i principi etici fondamentali e che rispettino le disposizioni normative applicabili a tali tipi di studio (cioè in situazioni di emergenza).

Nel caso i soggetti arruolati ricevano un compenso, per esempio i volontari sani degli studi di farmacocinetica, è compito dello IRB/IEC stabilire se vi sia stata coercizione e che le modalità di pagamento seguano regole di totale chiarezza.

In ottemperanza a questa parte delle GCP il Ministero della sanità ha emanato una normativa accompagnata da dettagliate linee guida che definiscono la composizione tipo di un Comitato Etico, a tutela della sua indipendenza operativa.

Quest'indipendenza dovrebbe essere garantita dalla mancanza di subordinazione gerarchica fra singoli commissari e del Comitato nei confronti della struttura.

A questo fine il Ministero auspica la presenza di personale non dipendente dalla struttura ove lo IRB/IEC opera.

Indipendenza significa anche estraneità e mancanza di conflitti d'interesse dei votanti rispetto alla sperimentazione proposta e, soprattutto, dalla mancanza di cointeressenze di tipo economico tra i commissari e le aziende del settore farmaceutico.

L'importanza di una completa e reale autonomia di giudizio dei singoli commissari di fronte all'industria del farmaco appare chiara leggendo la parte dedicata allo sponsor.

La delega agli IRB/IEC di compiti in precedenza svolti centralmente dal Ministero della sanità ha posto il problema del loro rapporto con i comitati etici che già in precedenza operavano in diversi ospedali, USL ed altre aziende territoriali, e che si occupano di problematiche di deontologia professionale e bioetica connesse con l'attività della struttura.

Un comitato etico dovrebbe essere composto da personalità qualificate e, dato il numero crescente di aziende che costituiscono gli IRB/IEC, esiste spesso una difficoltà obiettiva nel reperirli.

Non solo non è facile trovare commissari all'altezza per ciascuna competenza prevista, ma è altrettanto difficile che tante persone qualificate dispongano del tempo da dedicare per affrontare e definire problematiche complesse.

Per cui diverse aziende hanno paradossalmente creato due comitati etici autonomi, uno per le questioni generali e uno per le sperimentazioni cliniche.

Col grave rischio che la decisione di uno dei comitati di una stessa azienda possa esprimere valutazioni, opinioni o interessi in contrasto con le linee dell'altro.

**La quarta parte** della linea guida è dedicata allo sperimentatore. Ne stabilisce le qualifiche d'istruzione, formazione ed esperienza necessarie per il conferimento della responsabilità di conduzione di una sperimentazione clinica.

La linea guida definisce inoltre il genere di risorse necessarie per la fattibilità della sperimentazione cui lo sperimentatore deve dimostrare di avere accesso: dalla possibilità di reclutare nei tempi concordati il numero previsto di pazienti, alle strutture per il loro accoglimento, alle strumentazioni necessarie per le indagini cliniche, al numero e qualità degli operatori da impiegare nello studio.

Stabilisce i rapporti fra sperimentatore e soggetto in studio e fra sperimentatore e Comitato Etico garante dello studio.

Definisce le responsabilità dello sperimentatore durante le procedure di randomizzazione, specie nei casi in cui debba essere aperto prematuramente il codice del prodotto in studio (per esempio, nel caso di un evento avverso serio).

Sottolinea le responsabilità dello sperimentatore nell'ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti in studio.

Attribuisce allo sperimentatore il compito di mettere insieme con precisione, completezza, chiarezza e tempestività i dati con cui saranno redatte le schede di raccolta dati.

Deve provvedere alla stesura dei rapporti sullo stato d'avanzamento e finali dello studio in base a queste schede.

Deve provvedere a relazionare e motivare l'eventuale conclusione anticipata o sospensione dello studio.

**La quinta parte** tratta il ruolo dello sponsor, cui sono attribuiti compiti delicatissimi che vanno dalla scelta dello sperimentatore/istituzione alla scelta del Monitor, cioè del garante del rispetto e dei diritti dei soggetti in studio e dell'accuratezza di registrazione dei dati.

Lo sponsor custodisce le schede contenenti i dati aggiornati e deve garantire l'accesso ad essi di chi ne ha diritto, per esempio l'autorità regolatoria.

Come custode dei dati lo sponsor è responsabile delle segnalazioni di reazioni avverse e della continua valutazione della sicurezza del prodotto in sperimentazione.

Lo sponsor può prendere in considerazione l'opportunità di istituire un Comitato Indipendente per il monitoraggio dei dati, organo particolarmente utile che agisce indipendentemente dagli sperimentatori.

Il Comitato Indipendente (da non confondere con il Comitato Etico Indipendente) è una garanzia per il soggetto in studio poiché è sempre aggiornato sui dati, è a conoscenza dei codici (quindi delle assegnazioni negli studi in doppio cieco) e meglio di chiunque può intervenire, per esempio nel caso di un'eccessiva frequenza di eventi avversi a carico di un singolo braccio sperimentale, per proporre emendamenti al protocollo o addirittura interrompere precocemente la sperimentazione.

È anche prevista l'eventualità che lo sponsor deleghi ad un'agenzia terza (Organizzazione di Ricerca a Contratto) alcuni o tutti i compiti a lui spettanti.

Lo sponsor non necessariamente è la ditta produttrice del farmaco in studio, anche se questo è il caso più frequente.

È inutile rilevare quali conflitti d'interesse questa situazione propone.

Una recente indagine sulla relazione fra origine dei finanziamenti e valutazione costo/efficacia (favorevole, neutra, non favorevole) di nuovi trattamenti in oncologia ha dimostrato che i risultati non favorevoli raggiungono il 5% nei trial clinici sponsorizzati dall'industria farmaceutica, contro il 38% in quelli sponsorizzati da agenzie non-profit.

**La sesta parte** regola le modalità e i contenuti necessari per la compilazione di un protocollo di sperimentazione clinica.