

---

## COME FUNZIONANO GLI STUDI CLINICI

*Gli studi clinici rappresentano il modo migliore per verificare se un trattamento sia più efficace e sicuro di altri trattamenti già esistenti e approvati per l'uso nella pratica clinica (o di nessun trattamento). Attraverso gli studi clinici, i nuovi strumenti per la prevenzione e la diagnosi o i nuovi trattamenti per la cura delle malattie sono valutati in modo efficace e sicuro. Tu o un tuo familiare o conoscente potreste essere interessati a partecipare a uno studio clinico o questa possibilità potrebbe esserti offerta dal tuo medico. Per decidere in modo consapevole e autonomo se partecipare a uno studio clinico, è necessario che tu capisca di cosa si tratta, come si svolge, perché lo studio segue certe regole e il significato di certi termini.*

I tipi di studio clinico .....	2
Fasi della sperimentazione clinica terapeutica .....	2
Studi clinici di Fase I .....	3
Studi clinici di Fase II .....	3
Studi clinici di Fase III.....	4
Requisiti degli studi di Fase III .....	4
Studi osservazionali.....	6
Gli studi ancillari.....	6
Concludendo .....	7

---

## I TIPI DI STUDIO CLINICO

### Studi clinici interventistici e studi osservazionali

Negli studi clinici, la distinzione più importante è quella tra **studi interventistici** e **studi osservazionali**.

In uno studio clinico "interventistico" si propone ai partecipanti un nuovo trattamento (per esempio terapeutico, diagnostico, chirurgico), con lo scopo di valutare se questo è migliorativo rispetto a quanto si pratica normalmente.

Per questo motivo gli studi clinici interventistici sono definiti studi sperimentali, o "sperimentazioni cliniche". Nello studio "osservazionale" invece, non si cambia nulla rispetto al comportamento clinico normale, ma si registra semplicemente cosa accade durante il periodo di osservazione in pazienti trattati nella normale pratica clinica.

### Studi profit e no-profit

Ci sono studi clinici, sia osservazionali che sperimentali, promossi da aziende (studi **profit**) e studi promossi da gruppi, società, associazioni, individui indipendenti (studi **no profit**). I primi rispondono alla necessità di un'azienda di valutare la sicurezza e l'efficacia di un proprio prodotto (sviluppato con l'idea che comporti un miglioramento del trattamento); i secondi nascono da interessi scientifici o dal bisogno di dare una risposta a importanti quesiti clinici. In ogni caso devi sapere che la normativa che regola gli studi profit e no-profit è identica e che i meccanismi di garanzia e protezione per la persona o il paziente in uno studio profit sono altrettanto rigorosi di quelli degli studi no-profit.

## FASI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA TERAPEUTICA

Lo studio clinico di un nuovo trattamento, di un nuovo farmaco o di un qualsiasi prodotto destinato all'uso sull'uomo, è un processo molto lungo e rigoroso. Prima di essere utilizzati sulle persone o sui pazienti di uno studio clinico, i nuovi trattamenti devono essere valutati con molta attenzione in laboratorio. Se i risultati del laboratorio sono promettenti, verrà disegnato uno studio clinico per verificare l'efficacia e la sicurezza del nuovo trattamento.

Lo studio clinico inizia pertanto dopo che sono state completate tutte le verifiche precliniche (vale a dire in vitro e su modelli animali di malattia) che hanno permesso di stabilire che il trattamento potrebbe essere efficace e - se si tratta di un farmaco - di individuare le dosi che è possibile iniziare a provare sull'uomo con relativa sicurezza.

Questo processo si articola in 3 fasi: Fase I, Fase II e Fase III. Dopo che è stata dimostrata l'efficacia del trattamento, e ne è stato approvato l'uso nella pratica clinica, spesso vengono avviati studi clinici di Fase IV, che possono essere sia sperimentali che osservazionali e hanno lo scopo di approfondire le conoscenze sull'efficacia e la sicurezza del trattamento.

---

## STUDI CLINICI DI FASE I

### Scopo e caratteristiche principali

Lo studio clinico di Fase I ha lo scopo di identificare eventuali effetti indesiderati sull'uomo che non possono essere riconosciuti negli studi preclinici eseguiti in vitro e nell'animale e valutare la tossicità del farmaco per arrivare a definire la dose da utilizzare negli studi clinici successivi. In questo tipo di studio il farmaco (ma anche l'intervento chirurgico, nel qual caso si parla di studio pilota) viene utilizzato per la prima volta nell'uomo. Ci sono grandi incertezze, perché si potrebbero verificare effetti inattesi, anche gravi, e le probabilità di un beneficio per il paziente sono abbastanza basse. Per le incertezze sugli effetti del farmaco alle varie dosi, gli studi clinici di Fase I sono condotti con molta prudenza e solo in centri specializzati.

È fondamentale pertanto ricevere un'informazione molto approfondita per non generare grandi aspettative sulla probabilità di trarne beneficio.

### Pazienti e metodologia di esecuzione dello studio

In questa fase è importante valutare la tossicità del farmaco e stabilire le dosi e tempi con cui può essere somministrato. Per tutti questi motivi si procede con molta cautela, iniziando con dosi molto basse, aumentandole in gruppi successivi di pazienti.

Le persone candidabili a questo tipo di studio sono volontari sani - che decidono di partecipare agli studi clinici perché desiderano contribuire alla ricerca in medicina e aiutare altri pazienti - oppure persone malate per le quali non sono disponibili trattamenti efficaci e per le quali lo studio stesso può rappresentare un'opportunità di ricevere un trattamento potenzialmente efficace.

## STUDI CLINICI DI FASE II

### Scopo e caratteristiche principali

Gli studi clinici di Fase II, sfruttando le informazioni ottenute dallo studio di Fase I, hanno lo scopo di verificare la capacità del trattamento di produrre sull'organismo umano o sulla malattia gli effetti terapeutici desiderati. Tale capacità viene definita anche *attività* del trattamento. Obiettivo di questa fase è anche quello di valutare gli eventuali effetti collaterali.

### Pazienti e metodologia di esecuzione dello studio

Gli studi clinici di fase II sono di breve durata e condotti su un numero limitato di pazienti; questo anche per facilitare l'esecuzione dei numerosi esami che spesso sono necessari.

Questi studi, quando si tratta di studiare una terapia, non coinvolgono più volontari sani, ma solo pazienti.

---

Nelle malattie di una certa gravità un paziente può partecipare a uno studio clinico di Fase II solo se non esistono terapie di una certa efficacia per la sua condizione, o se le terapie efficaci sono già state utilizzate.

Il paziente al quale viene proposta la partecipazione a uno studio di Fase II deve quindi sapere che i rischi di tossicità o di eventi avversi sono presumibilmente bassi ma, per la limitatezza delle informazioni disponibili, potenzialmente non trascurabili. Questo possibile rischio è però compensato dal fatto di avere un'opportunità terapeutica in una situazione in cui non esistono alternative efficaci.

## STUDI CLINICI DI FASE III

Lo scopo principale dello studio di Fase III è la valutazione clinica del trattamento in pazienti rappresentativi della popolazione per i quali il farmaco è stato indicato.

Dopo la dimostrazione dell'*attività* di un trattamento (studi clinici di Fase II), è infatti necessario valutarne l'*efficacia*, ossia gli effettivi benefici che il trattamento sperimentale comporta per il paziente, sia in termini di miglioramento della prognosi o dei sintomi, ma anche in termini di tossicità rispetto al trattamento standard.

Lo scopo è quindi quello di stabilire la reale utilità per i pazienti del trattamento e se quest'ultimo rappresenta un reale progresso terapeutico e può quindi essere introdotto nella pratica clinica.

## REQUISITI DEGLI STUDI DI FASE III

### Gruppo di controllo

Per valutare l'efficacia di un trattamento sperimentale è necessario confrontare l'esito (o l'evoluzione) della malattia del gruppo di pazienti che riceve questo trattamento (**gruppo di intervento**) con quello osservato in un **gruppo di controllo**, che riceve la terapia normalmente utilizzata per quella patologia. Questo tipo di studio si chiama anche studio controllato. Il gruppo di controllo in uno studio clinico è seguito con la stessa cura del gruppo di intervento. Né i ricercatori, né i pazienti dovrebbero sapere a quale gruppo sia stato assegnato ogni partecipante.

Nel caso in cui non esista alcuna terapia standard per la condizione del tipo di paziente in esame, il gruppo di controllo non riceve alcuna terapia. Molto raramente, e solo per malattie non evolutive, è accettabile che il gruppo di controllo non riceva alcun trattamento anche in situazioni per le quali esiste ed è disponibile una terapia efficace.

### La randomizzazione

I due gruppi di pazienti (il gruppo di intervento e il gruppo di controllo) sono in genere formati a partire da un unico gruppo, utilizzando l'estrazione a sorte. Per questo motivo lo studio si definisce *randomizzato* dall'inglese *random* = "a caso".

Questo metodo, per quanto possa sembrare difficile da accettare e un po' semplicistico, è l'unico che garantisce la confrontabilità dei due gruppi, evitando che

---

emergano differenze artificiali o false. Anche sul piano etico, come vedremo, il presupposto per la presenza di un gruppo di controllo è che sia indifferente la scelta tra i due trattamenti, per cui è giusto che sia il caso a fare questa scelta: se uno dei due trattamenti fosse preferibile all'altro, sarebbe lo studio controllato ad essere inaccettabile, non la randomizzazione.

### **Studi in aperto, singolo cieco e doppio cieco**

Negli studi con gruppo di controllo "in aperto" sia lo sperimentatore sia i pazienti sono a conoscenza dei trattamenti somministrati ai due gruppi di pazienti.

Negli studi in singolo cieco, invece, solo i soggetti inclusi non sono a conoscenza dei trattamenti assegnati mentre il medico sperimentatore ne è a conoscenza.

Negli studi definiti in doppio cieco infine, né il ricercatore, né il paziente sono a conoscenza del trattamento che sta ricevendo il paziente e i trattamenti sono indistinguibili.

Questo "mascheramento" si ottiene anche con l'utilizzo del **placebo** (utilizzando nel gruppo di controllo una sostanza inerte confezionata in modo identico a quella utilizzata nel trattamento sperimentale nel gruppo di intervento).

### **Lo scopo del doppio cieco**

Il doppio cieco ha lo scopo di evitare che il comportamento e le reazioni del paziente, ma anche le valutazioni del ricercatore, siano condizionate dall'informazione sul trattamento ricevuto: sappiamo bene che spesso, quando prendiamo un farmaco, ci sentiamo subito meglio anche quando questo non ha comportato alcun reale effetto (effetto placebo).

Se, per qualsiasi motivo, i medici ritenessero necessario conoscere quale trattamento sta ricevendo un paziente, è possibile saperlo.

Inoltre, per motivi etici, se durante uno studio clinico un trattamento si dimostra chiaramente superiore al trattamento di confronto, il comitato indipendente per la sicurezza che controlla i dati raccomanderà di interrompere lo studio. Il trattamento migliore sarà quindi offerto a tutti i pazienti con la malattia in studio (questo è vero anche per gli studi in aperto).

In molti casi il mascheramento non è possibile per la diversa tossicità dei trattamenti a confronto, o perché i due trattamenti presentano differenze tali nella via di somministrazione o nelle procedure utilizzate (ad esempio intervento chirurgico rispetto a un trattamento medico).

Va comunque enfatizzato che per nessun motivo l'importanza dei risultati della ricerca può essere ritenuta superiore rispetto alla sicurezza del paziente che deve pertanto essere sempre salvaguardata.

---

## **Metodi e accorgimenti a garanzia della validità dello studio**

Anche se probabilmente le procedure descritte possono apparire piuttosto complesse, devi considerare che in questo modo hai la garanzia che i trattamenti che entrano nella pratica standard sono stati sperimentati rigorosamente e hanno quindi una validità scientifica. La principale differenza con le cosiddette "terapie alternative" è che queste non sono state sottoposte a studi così rigorosi, per cui non possono fornire alcuna garanzia di efficacia e sicurezza e pertanto non possono essere accettate dalla comunità scientifica internazionale.

## **STUDI OSSERVAZIONALI**

### **Scopo**

Uno studio osservazionale, differentemente da uno studio clinico interventistico, non modifica la pratica clinica ordinaria, ma la osserva raccogliendo informazioni, al fine di analizzare al meglio cosa succede nella pratica quotidiana in termini di comportamento dei medici e delle strutture sanitarie e di risultati delle cure.

I risultati di questi studi sono fondamentali per offrire una migliore qualità di assistenza ai pazienti, per verificare l'efficienza del sistema sanitario e i suoi costi.

I dati raccolti in questi studi possono risultare talvolta utili per lo sviluppo di un nuovo esame diagnostico o un nuovo trattamento.

### **Caratteristiche principali**

Negli studi osservazionali vengono utilizzate soprattutto informazioni sul paziente già normalmente raccolte per scopi clinici o amministrativi (dati anagrafici, risultati di esami di routine).

In certi casi, per gli scopi dello studio, può essere necessaria l'esecuzione di esami non previsti dalla normale pratica clinica che possono essere eseguiti solo col consenso del paziente.

Per conservare il carattere "osservazionale" dello studio, i risultati di questi esami extra non sono utilizzati per cambiare la terapia corrente del paziente. In ogni caso gli studi osservazionali sono organizzati in modo da minimizzare i rischi che comunque non possono in nessun modo avere un impatto sulla malattia del paziente.

## **GLI STUDI ANCILLARI**

Gli studi ancillari sono un particolare tipo di studio osservazionale, *agganciato* a uno studio clinico e condotto sugli stessi pazienti che partecipano allo studio, al quale sia il centro clinico, sia il paziente possono decidere liberamente se partecipare o meno. Solitamente riguardano l'esecuzione di esami e analisi di laboratorio o di altro tipo, su materiale raccolto per scopi clinici nell'ambito dello studio principale, ma anche appositamente per lo studio ancillare. Hanno finalità scientifiche o di ricerca clinica "esplorativa".

---

## CONCLUDENDO

Se dovessi partecipare a uno studio clinico, non farti impressionare dal materiale informativo che ti verrà consegnato e non farti intimorire da alcuni aspetti dello studio, come il gruppo di controllo, la randomizzazione e il doppio cieco precedentemente menzionati.

In realtà devi pensare che l'obiettivo della sperimentazione clinica di un trattamento è quello di ottenere risultati credibili e riproducibili che possano avere un impatto positivo sulla salute delle persone, possibilmente portando un miglioramento rispetto ai trattamenti al momento disponibili e, allo stesso tempo, minimizzandone i rischi.

Qualsiasi ricercatore ha il dovere di condurre lo studio in modo da poterne presentare i risultati alla comunità scientifica internazionale, che accetterà solo studi condotti con metodi scientificamente validati.

Analogamente le aziende profit, prima di poter mettere in commercio un farmaco, hanno il dovere di ottenere l'approvazione dello stesso da parte delle agenzie regolatorie nazionali e internazionali, create a questo scopo, che sono molto rigorose nel valutare i metodi utilizzati negli studi.

Non è quindi interesse di nessuno utilizzare artifici o procedure strane o non necessarie, anche perché esiste il filtro, richiesto dalla legge, dei Comitati Etici, molto attenti nel vigilare su questi aspetti.

Il paziente può quindi essere tranquillo: quando la proposta di partecipare a uno studio arriva da Istituzioni, pubbliche o private, inserite nei circuiti sanitari riconosciuti dal Sistema Sanitario Nazionale, i metodi utilizzati riflettono standard scientifici internazionali e tutelano sempre la salute del paziente cui viene proposto lo studio.

Questo non significa che tu debba accettare ciecamente tutto quello che ti è proposto: al contrario, proprio il fatto di essere garantito da altri sugli aspetti più complessi di uno studio, quelli statistici e metodologici, ti permette di concentrarti su quegli aspetti dello studio che per te sono più critici: gli aspetti clinici, quelli relativi ai possibili rischi e ai benefici che derivano dalla decisione di partecipare o meno allo studio.