



UNIVERSITÀ DI PISA
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Master di II livello
Sperimentazione clinica dei farmaci

Tesi

***LA RICERCA INFERMIERISTICA NELL'AMBITO DELLA
FARMACOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE:
"Selezione e arruolamento di volontari sani
per gli studi clinici di fase precoce".***

Candidata
Dott.ssa Catia CASTIGLIONI

Anno Accademico 2009/2010

Indice

Introduzione	pag.3
Scenario normativo	pag.3
Infermiere e ricerca	pag.6
Ricerca Infermieristica in Farmacologia Clinica	pag.7
Lo sviluppo dei farmaci	pag.13
La sperimentazione clinica dei farmaci nel Centro dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	pag.22
L'esperienza di selezione di volontari sani nel Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci dell'AOUP	pag.26
Note conclusive	pag.28
Bibliografia	pag.29
Appendici	pag.34
Locandina di informazione ai soggetti interessati alla partecipazione a studi clinici	pag.35
Informativa e consenso per l'inserimento dei dati personali / sensibili nel database del centro	pag.36
Modulo di consenso	pag.39
Poster 16 th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 17-23 July 2010, Copenhagen	pag.40

INTRODUZIONE

Negli ultimi venti anni per le innumerevoli innovazioni, per il nuovo scenario normativo e principalmente per il passaggio alla formazione universitaria la professione infermieristica si è trovata di fronte a rapidi e profondi mutamenti.

La formazione professionale dell'Infermiere, ora universitaria, si articola formalmente su tre livelli ai quali si accede tramite concorso: la laurea triennale (1° livello), la laurea specialistica o magistrale biennale (2° livello) e il dottorato di ricerca (minimo 3 anni). Il piano didattico formativo universitario prevede inoltre master annuali di primo livello (quello di coordinamento ha registrato la maggior adesione), e master di secondo livello.

Sembra rilevante sottolineare sul come si sia avvertita l'esigenza di specializzare l'infermiere e quali siano stati i presupposti legislativi che hanno consentito l'apertura di percorsi formativi specifici e soprattutto su come nascono oggi questi percorsi e quali risposte in termini organizzativi e contrattuali oggi distinguono, o dovrebbero distinguere, i diversi livelli di responsabilità e competenza infermieristica nei vari contesti lavorativi assistenziali.

Scenario normativo

La necessità di specializzare l'Infermiere ha più di settanta anni di vita; già nel 1940 infatti la Legge n. 1098 riconosce l'istituzione dei corsi di specializzazione sia per lo svolgimento di attività gestionali (IP AFD), sia per operare in particolari settori dell'assistenza infermieristica (Chirurgia, Psichiatria, Terapia Intensiva, Pediatria,...), settori nei quali venivano richieste competenze e abilità specifiche.

Negli anni '70 però in tutta Europa, a differenza degli U.S.A, si diffuse la logica maggioritaria antiprogressista dell'Infermiere unico, polivalente, con la inevitabile conseguenza che portò anche in Italia ad un rallentamento dell'offerta nei percorsi formativi specialistici, visti all'epoca come superflui ed inutili.

Oggi questa logica per fortuna è scomparsa, lasciando invece il posto alla necessità di distinguere i diversi livelli di professionalità, per favorire la crescita professionale, lo sviluppo del capitale umano e dei servizi nell'interesse della Società.

Nel 1994, il Decreto Ministeriale 739 "Profilo professionale dell'Infermiere", definisce all'art. 5 le aree di formazione post ase, "*...per la pratica specialistica intesa a fornire agli infermieri di assistenza generale delle conoscenze cliniche avanzate e delle capacità che permettano loro di fornire specifiche prestazioni infermieristiche*"; in specifico le aree riguardano la sanità pubblica, pediatria, salute mentale, geriatria, area critica, lasciando la possibilità di definire ulteriori aree che richiedono una formazione complementare specifica.

La formazione post base non ebbe subito inizio. E' stato il Decreto Ministeriale 509/99, art.3, a definire, tra i titoli di studio rilasciati dall'Università, il Diploma di Specializzazione ed i Master di primo livello, conseguibili al termine del corso di laurea.

La norma definisce l'obiettivo del corso di specializzazione, ovvero fornire allo studente conoscenze e abilità per funzioni richieste nell'esercizio di particolari attività professionali, ma non indica le caratteristiche, in termini di durata o CFU, come invece fa per gli altri titoli e rimanda a successivi decreti la definizione dei crediti da conseguire per il Diploma di Specializzazione. La norma è invece più precisa per il conseguimento dei Master di primo e secondo livello, che non possono avere una durata inferiore ad un anno per complessivi 60 CFU minimi.

In questi anni iniziano a nascere a livello Universitario corsi Master annuali, fondamentalmente ispirati alle aree di formazione post base proposte dal DM 739/94 e nell'area del Management per le funzioni di coordinamento nell'area infermieristica.

E' grazie alla Legge n. 42/99 che si sostanzia il riconoscimento della formazione nell'esercizio professionale, definendo che *“Il campo proprio di attività e di responsabilità delle professioni sanitarie ... è determinato dai contenuti dei decreti ministeriali istitutivi dei relativi profili professionali e degli ordinamenti didattici dei rispettivi corsi di diploma universitario e di formazione post-base nonché degli specifici codici deontologici”*.

Questa norma sottolinea il concetto di competenze diverse tra professionisti dello stesso profilo in possesso di percorsi formativi post base. A questo proposito la Legge 43/2006, riconosce una distinzione tra i vari professionisti, classificandoli in Coordinatori (professionisti in possesso del master in management per le funzioni di coordinamento), Specialisti (in possesso del master di 1° livello per le funzioni specialistiche) e Dirigenti (in possesso della Laurea Specialistica).

Il percorso formativo non si conclude quindi con l'acquisizione della Laurea Infermieristica e con l'esperienza lavorativa, ma prosegue con opportunità che consentono di acquisire competenze specialistiche in una determinata disciplina che rendono l'infermiere un esperto specificatamente formato per rispondere con responsabilità, autonomia decisionale, abilità, perizia e capacità comunicative a problemi di salute ad elevato livello di complessità, e competenze in ambito di docenza, dirigenza e ricerca.

Il nuovo Codice Deontologico dell'Infermiere (2009) all'articolo 11 *“L'infermiere fonda il proprio operato su conoscenze validate e aggiorna saperi e competenze attraverso la formazione permanente, la riflessione critica sull'esperienza e la ricerca. Progetta, svolge e partecipa ad attività di formazione. Promuove, attiva e partecipa alla ricerca e cura la*

diffusione dei risultati” e all’art. 12 “L’infermiere riconosce il valore della ricerca, della sperimentazione clinica e assistenziale per l’evoluzione delle conoscenze e per i benefici sull’assistito.....” così recitano.

Infermiere e ricerca

La ricerca non è sicuramente un campo nuovo per gli Infermieri visto che nel corso degli anni essi hanno infatti sempre garantito il loro contributo in modo diretto o indiretto, talora con consapevolezza o il più delle volte inconsapevolmente, ai diversi studi di ricerca clinica condotti nelle loro realtà, attraverso:

- la somministrazione dei farmaci,
- la rilevazione dei parametri vitali,
- il monitoraggio dei valori ematici,
- la trascrizione di tali valori sulla documentazione clinica,
- la conservazione ed archiviazione dei dati clinici.

Oggi però, in seguito all’evoluzione formativa professionale, nell’équipe multidisciplinare con cui si relaziona nel suo agire quotidiano, egli diventa promotore di ricerca in ambito assistenziale infermieristico e chiede inoltre di essere attivamente ed ufficialmente partecipe in tutte le fasi di ricerca in ambito medico, consapevole del contributo che può apportare grazie alla sua competenza.

L’infermiere pertanto si aspetta di:

- essere maggiormente informato sulla tipologia di studio che si intende condurre (non si accontenta di essere a conoscenza solo di cosa deve fare ma chiede di conoscere il quesito di ricerca e l’ipotesi che si intende soddisfare attraverso la conduzione dello studio).

- essere coinvolto non solo nelle fasi di attuazione del progetto ma anche in quelle di pianificazione dello stesso (la conoscenza della realtà in cui opera e delle persone che assiste gli permettono di guidare la scelta degli strumenti o di meglio definire le specifiche azioni che permettono di porre in essere lo studio).
- ottenere il riconoscimento dell'aumento del carico di lavoro determinato dall'inserimento di nuove attività legate all'implementazione dello studio clinico (attività legate alla ricerca non devono rappresentare un'appendice aggiunta alla normale attività quotidiana, senza prevedere il tempo necessario all'infermiere per svolgerle in maniera adeguata).
- ottenere il riconoscimento del proprio contributo sia dal punto di vista professionale che da quello economico (spesso capita che i risultati di ricerche per le quali il contributo dell'infermiere è stato importante, vengano pubblicati e resi noti senza alcun riferimento alla sua partecipazione).

Per tutto quanto sopra esposto, ed avendone titolo, nasceva pertanto spontaneo ritenere come necessario l'inserimento della figura assistenziale infermieristica, dopo adeguata formazione, in ambito medico scientifico andando a soddisfare uno dei compiti istituzionali universitari irrinunciabili quale è la ricerca.

Nasce così la figura dell'infermiere di ricerca, cioè un professionista di provenienza clinica, di ampia esperienza ed adeguata preparazione sul piano metodologico, specializzato nella conduzione di studi clinici controllati.

Ricerca Infermieristica in Farmacologia Clinica

Nell'ambito della Farmacologia Clinica Sperimentale la ricerca infermieristica ha il compito di seguire i pazienti inseriti in protocolli clinici per tutto quanto di sua spettanza

(rilevazione e registrazione parametri vitali, raccolta, eventuale processazione ed invio del materiale biologico, illustrazione al paziente delle fasi relative alla somministrazione del farmaco, contabilità farmaci sperimentali, verifica degli ordini, degli arrivi e dello stoccaggio dei farmaci sperimentali, verifica della corretta conservazione dei farmaci sperimentali etc).

Essa offre l'innegabile vantaggio di rappresentare un "punto di riferimento" fisso, sia per il Medico, sia per il Paziente, sia per gli altri operatori della Struttura, sia per i Centri Coordinatori degli Studi (italiani o esteri) per tutto quello che concerne la gestione pratica del paziente inserito in un protocollo di studio, anche se la responsabilità principale dell'Infermiere di ricerca è quello di facilitare la conduzione di uno studio clinico attraverso la gestione degli aspetti organizzativi e pratici, ruolo cardine e ben definito ed è quindi ritenuta una risorsa fondamentale nei programmi sperimentali.

L'Infermiere di ricerca in ambito farmacologico ha acquisito metodi e strumenti idonei a garantire l'erogazione di un servizio assistenziale innovativo e in grado di operare nel rispetto della dignità umana sviluppando conoscenze teorico-pratiche relative alla comprensione del processo per l'approvazione e la gestione di un protocollo di ricerca, le fasi di sviluppo di un farmaco e la corretta gestione per la somministrazione dei farmaci sperimentali, l'applicazione della good clinical practice, la comprensione della normativa e delle funzioni del comitato etico, la corretta gestione dei dati, del giusto monitoraggio dello studio clinico e della giusta modalità per la conservazione dei campioni biologici, la comprensione di una corretta comunicazione con il paziente e la definizione degli elementi essenziali per la formulazione di un nursing summary.

Il lavoro dell'infermiere di ricerca può avere inizio dal momento in cui il protocollo di ricerca viene inviato al Comitato Etico (CE) per l'approvazione scritta prima della fase

operativa vera e propria ed una volta che il CE ha approvato lo studio clinico dal punto di vista della fattibilità, validità scientifica ed eticità, il lavoro dell'infermiere di ricerca può essere suddiviso in tre fasi distinte:

- Organizzativa
- Informativa
- Terapeutica

La fase organizzativa

La fase organizzativa che ottimizza la conduzione del trial clinico ha come obiettivo principale l'organizzazione generale della fase operativa vera e propria ed è in questa fase che l'infermiera prende visione del protocollo per conoscere gli obiettivi e i quesiti posti oltre gli eventuali studi contemporanei (es. FK, FG, QdV, sottostudi) valutando anche la fattibilità in relazione alle risorse umane, tecnologiche, strutturali; esamina il consenso informato per quello che riguarda il linguaggio, la terminologia, e la chiarezza; identifica gli aspetti di pertinenza infermieristica (es. prelievi, parametri, il farmaco, monitoraggio paziente durante la somministrazione, esami strumentali, laboratori interni/esterni).

Successivamente parteciperà ad una riunione introduttiva con il Principal Investigator e collaboratori e compreso il data manager per valutare/creare/modificare i source documents (esempi: scheda richiesta farmaci, diario paziente, programma appuntamenti).

Questo è il momento in cui avviene il contatto con il farmacista se la gestione del prodotto è affidata ad una terza persona; si valuta così la disponibilità del farmaco sperimentale, la collocazione in farmacia, la presentazione del farmaco (dosaggio, forma farmaceutica, tipo di allestimento, stabilità), tipo di fornitura (individuale o generale), il carico e scarico, le giacenze e la presenza di scheda di richiesta per il rifornimento del farmaco.

La fase informativa

Lo staff infermieristico preposto all'assistenza diretta sarà istruito verbalmente e in maniera scritta attraverso la stesura di un Nursing Summary che contiene:

- Nome del protocollo
- Ricercatore responsabile
- Obiettivi
- Popolazione
- Criteri di selezione dei pazienti
- Disegno del protocollo
- Informazione sul farmaco
- Potenziali effetti collaterali, tossicità
- Eventuali problemi infermieristici
- Esami di sangue
- Farmacocinetica

Apporto fattivo dell'Infermiere di ricerca nello studio clinico è rappresentato dalla collaborazione nel processo del consenso informato che è una procedura mediante la quale un soggetto, informato di tutti gli aspetti dello studio pertinenti alla sua decisione, accetta volontariamente di partecipare allo studio clinico. Il consenso informato è documentato mediante un modulo apposito scritto, firmato e datato.

L'infermiere di ricerca garantisce un'assistenza di qualità attraverso l'informazione adeguata e corretta con colloqui mirati ad una personalizzazione del rapporto infermiere di ricerca/paziente e familiari e all'accettazione del consenso informato; l'acquisizione del consenso scritto, previo colloquio con il paziente spetta però al Medico sperimentatore.

L'informazione deve comprendere:

- cos'è uno studio clinico: vantaggi/svantaggi della partecipazione ad un protocollo di ricerca
- spiegazione del piano terapeutico e fattori logistici
- descrizione degli effetti collaterali e loro gestione
- discussione dei particolari degli esami da eseguire prima, durante e dopo il trattamento
- spiegazione della farmacocinetica ed altri studi allegati (qualità di vita)
- partecipazione volontaria e il diritto a ritirarsi
- assicurazione
- nominativi e numeri di contatto dei responsabili dello studio

La fase terapeutica

In questa fase rientrano la programmazione degli esami clinici, strumentali e di laboratorio in base al disegno del protocollo di studio, la raccolta dei relativi referti e l'organizzazione per il ricovero (degenza o Day Hospital).

C'è poi la fase terapeutica vera e propria con tutte le sue azioni:

- rilevazione/registrazione parametri vitali
- preparazione del materiale necessario
- allestimento della terapia
- posizionamento del dispositivo venoso periferico
- somministrazione della terapia
- registrazione inizio/fine somministrazione
- controllo dei tempi di somministrazione del farmaco
- registrazione di eventuali farmaci concomitanti

- osservazione della tossicità acuta
- conoscenza dettagliata della raccolta dei campioni secondo il protocollo
- metodologia (esecuzione prelievo, trattamento del campione)
- compilazione scheda raccolta dati
- invio campioni al laboratorio analitico

La fase terapeutica include la conoscenza del farmaco, le caratteristiche generali, tossicità, dosaggio, modificazione di dose, schema di somministrazione.

In caso di accertamento di tossicità, deve essere compilato il modulo della segnalazione dell'evento avverso (qualsiasi evento indesiderato che si manifesta in un soggetto nel corso di uno studio clinico farmacologico e che può essere correlato o meno con il farmaco in studio).

Lo sviluppo dei farmaci

Le fasi di sviluppo di un farmaco e della sua valutazione in termini di attività ed efficacia comprendono:

Test pre clinici - chimica, farmacologia animale, tossicologia che non implicano l'utilizzo sull'uomo.

Sperimentazione Clinica - prevede una gradualità, perché è solo dalle prove svolte sequenzialmente nelle diverse fasi che si potranno definire le dosi, gli schemi posologici appropriati, le caratteristiche dei pazienti più adatti al trattamento, le indicazioni terapeutiche precise.

Fase 0

L'introduzione della Fase 0 di ricerca nei volontari sani o pazienti viene proposta come una nuova strategia per modernizzare e ottimizzare la sperimentazione clinica dei farmaci.

Linee guida EMEA e FDA sostengono la possibilità di iniziare gli studi *first-in-man* con la Fase 0, indicata con vari sinonimi:

- *Pre-Phase I studies*
- *Single microdose trials*
- *Early Phase I studies*
- *Exploratory investigational new drug studies*

Tuttavia i nuovi metodi non intendono sostituire gli studi "*dose-escalation, safety and tolerance*" propri della Fase I tradizionale.

La Fase 0 mira a eliminare molecole non promettenti, a ridurre i costi delle sperimentazioni, il numero di tests preclinici, la quantità di farmaco sperimentale.

Fornire dati cinetici e dinamici preliminari raccolti nel volontario sano o paziente

Ridurre il rischio di tossicità

Abbreviare la durata degli *studi first-in-human* attraverso una valutazione preliminare della farmacologia umana

Fase I

Sono i primi studi condotti sull'uomo in genere su un piccolo numero di volontari sani ai quali viene somministrato il farmaco in dosi da 1/10 a 1/100 di quella massimo tollerata (senza effetti nocivi) somministrata all'animale idoneo (ratto), per determinarne il profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico.

Quindi negli studi cosiddetti *first in man*, si parte sempre da dosi singole decisamente sub-terapeutiche di farmaco, che poi vengono aumentate gradualmente e sotto stretto controllo medico.

Lo scopo principale di questa prima fase non è quindi quello di valutare l'efficacia del nuovo farmaco, ma quello di dare una prima valutazione sulla sua sicurezza e allo stesso tempo di determinare un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica.

La fase I può anche servire ad evidenziare eventuali effetti indesiderati della sostanza in funzione del dosaggio.

Per passare alle fasi successive un farmaco deve dimostrare di non essere tossico, o perlomeno di avere una tossicità accettabile rispetto all'uso previsto.

Il problema della sicurezza sia dei volontari che dei pazienti che si sottopongono agli studi di fase I rappresenta tuttavia un ruolo centrale per il Ministero della Salute e per l'Agenzia Italiana del Farmaco.

A conferma di ciò è bene ricordare che qualsiasi struttura pubblica che intenda eseguire una sperimentazione di fase I deve innanzitutto inoltrare una formale richiesta alla Commissione specifica operante presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) corredata da documentazione dettagliata sul farmaco in studio con i dati di tossicità pre-clinica. Indipendentemente dalla valutazione dell'ISS, la sperimentazione sarà sottoposta a valutazione dettagliata anche da parte del Comitato Etico del centro sperimentatore. Lo studio sarà avviato solo in presenza del parere positivo di entrambi gli organi valutanti. Attualmente in Italia, al contrario che altrove, l'attività di ricerca di fase I è tutta pubblica e quindi la sua gestione è indipendente dalle dinamiche economiche delle case farmaceutiche. Uno studio di fase I potrà quindi essere svolto solo se esisteranno contemporaneamente i presupposti metodologico-scientifici ed etici, indipendentemente da logiche di profitto.

Questa Fase determinerà l'ingresso o meno della sperimentazione del farmaco nella Fase 2. La conduzione di uno studio di fase I è complicata e richiede competenze mediche ed infermieristiche di alto livello.

Fase II

La fase II ha come scopi la valutazione del profilo di sicurezza e la valutazione preliminare di attività per evitare di condurre lunghi e costosi studi di fase III su trattamenti che non mostrano un'attività promettente.

Sono i primi studi condotti su pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. I criteri di ammissione sono molto restrittivi, questo al fine di costituire campioni di soggetti che siano il più possibile omogenei e quindi possano dare minore variabilità di risposta.

Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno studio più avanzato, secondo uno schema comparativo (per es., controllato con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

Dose e schema di trattamento sono suggeriti dagli studi di fase I.

Il disegno: aperto non controllato (fase IIA); randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con farmaco attivo e/o placebo (fase IIB).

Fase II-a: Studi “esplorativi” generalmente in aperto (non controllati) con l’obiettivo di identificare un range di dosi attive e valutare la sicurezza a breve termine. I pazienti 100 – 200 non devono presentare altre patologie concomitanti.

Fase-IIb Studi comparativi (controllati) su 400 – 500 pazienti vs placebo e/o trattamento attivo con l’obiettivo di confermare in condizioni sperimentali corrette le dosi terapeutiche, la posologia ottimale e la sicurezza.

La conclusione positiva degli studi di fase II non fornisce indicazioni definitive sull’attività clinica e la sicurezza del nuovo farmaco, ma dà importanti informazioni per lo sviluppo successivo (fase III).

Queste informazioni (conferma dell’esistenza di una attività terapeutica, definizione delle dosi terapeuticamente attive, stima più corretta della sicurezza e della tollerabilità alle dosi selezionate) sono importanti, oltre che per il profilo scientifico, anche per quello industriale (pianificazione degli investimenti per l’ulteriore sviluppo del farmaco).

Negli studi di fase II il farmaco viene messo nelle migliori condizioni per dimostrare un effetto farmacodinamico e una relazione dose-risposta poiché i soggetti con forme gravi o atipiche o con patologie multiple (esclusi da questi studi) sono spesso i più resistenti alla terapia.

Il valore predittivo degli studi di fase II circa il valore terapeutico del farmaco è di conseguenza limitato dalla scelta di una popolazione selezionata con criteri più restrittivi rispetto a quelli che saranno adottati negli studi di fase III.

Fase III

Hanno come scopo primario la valutazione di efficacia e la tollerabilità.

Sono studi comparativi, multicentrici internazionali, controllati, su 2000-5000 pazienti con caratteristiche più o meno omogenee, a medio-lungo termine.

Viene in genere confrontata l'esperienza di un gruppo di pazienti sottoposti al nuovo trattamento con l'esperienza di un gruppo di controllo sottoposto al trattamento standard.

Se non esiste lo standard il gruppo di controllo non riceverà alcun trattamento o riceverà un placebo; dose e schemi derivano dalle fasi I e II e dai dati disponibili di tossicologia cronica su modelli animali a medio e lungo termine

La fase III può essere suddivisa in 2 ulteriori sottogruppi.

Fase III-a

Studi clinici effettuati prima della richiesta di Autorizzazione alla Immissione in Commercio alle Autorità Regolatorie (EMA, FDA).

Fase III-b

Studi clinici effettuati nel periodo compreso tra la richiesta di Autorizzazione alla Immissione in Commercio e la Registrazione del farmaco sperimentale.

Dalla Fase-II alla Fase-III la differenza è soprattutto quantitativa:

Fase IV

Sono studi condotti dopo l'immissione in commercio del medicinale che hanno come obiettivo la valutazione su scala globale, il valore terapeutico e gli effetti dannosi (farmacovigilanza). E' la fase di verifica del farmaco nella pratica clinica quotidiana.

Si tratta di studi epidemiologici osservazionali effettuati sulla base delle indicazioni e delle controindicazioni riportate nella "scheda tecnica" autorizzata e condotti su pazienti che presentano tutte le caratteristiche della reale popolazione di soggetti che utilizza il farmaco.

Studi condotti dopo la commercializzazione del medicinale in altre indicazioni o al di fuori delle restrizioni imposte dalla "scheda tecnica" (es. dosaggi o regimi di somministrazione nuovi, popolazioni speciali, associazioni con farmaci controindicati) non sono studi di fase IV.

Tali studi rientrano in un nuovo processo di sviluppo che richiede nuovi studi e un nuovo dossier registrativo per ottenere l'approvazione dell'uso "allargato" del farmaco a una nuova indicazione, un nuovo dosaggio, ecc.

Bioequivalenza

La produzione di una nuova formulazione farmaceutica di un principio attivo deve essere sostenuta dalla dimostrazione dell'equivalenza terapeutica con il prodotto originale, ovvero dall'evidenza clinica che sia l'effetto terapeutico che la tollerabilità dei due prodotti medicinali siano pressoché sovrapponibili. Per ottenere in maniera diretta questa dimostrazione, lo studio di equivalenza dovrebbe confrontare gli effetti terapeutici del

farmaco di riferimento con la nuova formulazione, andando incontro a una serie di difficoltà di ordine metodologico e economico.

È possibile ovviare a queste difficoltà valutando nel volontario sano le caratteristiche farmacocinetiche del principio attivo contenuto nei prodotti medicinali in esame, invece dell'effetto farmacologico. In tal modo, la definizione degli *endpoints* dello studio è più semplice, dato che le variabili da studiare sono rappresentate dai parametri farmacocinetici, i quali presentano una minore oscillazione interindividuale rispetto all'effetto farmacologico.

Uno studio nel volontario sano, finalizzato alla valutazione della bioequivalenza tra due prodotti contenenti lo stesso principio attivo, deve quindi determinare e confrontare le caratteristiche farmacocinetiche delle preparazioni in esame. Oltre all'AUC (area sotto la curva, Area Under Curve), uno studio clinico di bioequivalenza deve valutare le caratteristiche farmacocinetiche delle preparazioni a confronto determinando anche i valori dei parametri C_{max} (Concentrazione massima) e, in alcuni casi, T_{max} (Tempo per raggiungere la C_{max}). Solitamente, se i farmaci in esame sono ben tollerati (indice terapeutico elevato), gli studi di bioequivalenza vengono condotti su volontari sani proprio per eliminare possibili variabili legate alla presenza di condizioni patologiche.

Per ovviare alla grande variabilità di risposta tra un soggetto e l'altro nei livelli plasmatici, il disegno sperimentale suggerito per gli studi di bioequivalenza è il disegno cross-over, con randomizzazione e wash out adeguato tra i due periodi di trattamento.

Nel caso, per esempio, di due formulazioni, nel primo periodo di trattamento un gruppo di soggetti (in genere la metà dei soggetti in studio) riceve la formulazione "Test" mentre l'altro gruppo riceve la formulazione "Reference"; nel secondo periodo tutti i soggetti ricevono la formulazione che non hanno ricevuto nel primo periodo. I due periodi sono, in

genere, separati da un intervallo di “wash out”, in cui si attende che la concentrazione plasmatica del farmaco assunto con il primo trattamento scenda a zero. La durata del periodo di wash out varia a seconda dell'emivita del farmaco.

Volontario sano

Il volontario sano rappresenta un modello di studio unico e insostituibile per gli studi *first in man* e le indagini di bioequivalenza.

La tutela dei soggetti volontari è fondamentale, dovendo essere garantita la loro protezione durante e dopo la sperimentazione. Varie linee guida indicano i margini di sicurezza e le procedure sperimentali da seguire in tutti gli studi sui volontari sani, specialmente quelli *first in man*. Al di là della necessità di protocolli disegnati con estrema cura, accompagnati da esaurienti dossier sugli studi di farmacologia pre-clinica, deve essere garantita un'approfondita informazione ai soggetti volontari, anche con il controllo che il Comitato etico dovrà esercitare su tutto il progetto.

L'esperienza accumulata in oltre cinquant'anni di sperimentazioni farmacologiche ha fatto sì che, dall'esperienza della talidomide ad oggi, le regole siano diventate sempre più severe così come i controlli, per meglio tutelare la salute del volontario e del paziente.

Questo è particolarmente vero in Italia: infatti la legislazione italiana richiede che un soggetto non possa partecipare a più di 2 sperimentazioni di fase I per anno, con un wash-out minimo da una sperimentazione all'altra di 6 mesi, laddove altri Paesi adottano criteri meno restrittivi (in Svizzera tale periodo è ridotto a 3 mesi e la media europea è di 4 mesi).

In Italia è in via di implementazione una rete con tutti gli archivi di ricerca in cui sono registrati tutti i volontari partecipanti alle sperimentazioni di fase I.

E' inoltre vietato il reclutamento di questi soggetti con annunci a mezzo stampa (cosa invece possibile per esempio in Inghilterra). Questo aspetto sottolinea la serietà ed il rigore scientifico con cui vengono svolte le ricerche cliniche in Italia rispetto ad altre realtà internazionali.

Nelle strutture italiane accreditate per gli studi di fase I vengono eseguiti test ad hoc per capire le motivazioni che spingono i volontari a partecipare a queste sperimentazioni. Contrariamente a quanto si pensa (o si scrive..) molto spesso questi soggetti sono persone motivate a contribuire alla ricerca da episodi dolorosi avvenuti a famigliari, amici, ecc. È sicuramente vero che , nel caso dei volontari sani, ai soggetti risultati idonei per lo studio viene riconosciuta una quota in denaro, il cui ammontare viene solitamente deciso dallo sperimentatore e sottoposto al vaglio del comitato etico. Tuttavia, tale quota non rappresenta uno stipendio ma un rimborso per il mancato guadagno per le giornate lavorative perse. Chi partecipa ad uno studio di fase I è infatti impegnato per tutto l'arco della giornata e solitamente per almeno 2-3 giorni.

Un aspetto delicato riguarda i compensi che la legge stessa prevede per i volontari arruolati negli studi clinici. Un'ampia varietà di ipotesi e proposte accompagna il giudizio degli esperti, dove le differenze riflettono le diversità delle esperienze e delle culture.

Senza un compenso adeguato non ci saranno volontari sani candidati a studi clinici poichè nella realtà attuale la disponibilità del proprio tempo, l'impegno richiesto dalle procedure sperimentali, il disagio e il rischio sono vissuti dalla società come un impegno da remunerare.

Il Centro per la sperimentazione clinica dei farmaci dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

La Fase I su volontari sani, che attualmente è poco rappresentata in Italia, costituisce uno dei momenti fondamentali della ricerca clinica internazionale per lo sviluppo di nuovi trattamenti farmacologici. Per svolgere ricerche di Fase I è necessario possedere requisiti e competenze specifici che possono essere presenti solo in Centri di Farmacologia Clinica.

Nel 2007 l’Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) ha istituito il “Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci”, centro concepito per svolgere attività di ricerca clinica in accordo con le normative nazionali ed internazionali. La good clinical practice costituisce la base sulla quale è stata organizzata l’attività del centro e lo rende uno dei più qualificati in Italia per la sperimentazione di fase I, IIA, IIB, III e bioequivalenza.

Il centro è costituito da:

- ✓ uno spazio per il ricevimento sia dei volontari sani che dei pazienti
- ✓ due ambulatori per le visite di screening e follow-up
- ✓ una sala operativa per i medici
- ✓ una infermeria con lo spazio per la gestione dei farmaci sperimentali
- ✓ un laboratorio per la preparazione e la conservazione dei campioni biologici
- ✓ una degenza con tre letti dotati di apparecchiature di monitoraggio intensivo (ECG 12 derivazioni, pressione arteriosa, ossimetria, temperatura, controllati da una centrale di refertazione) provvisti dell’erogatore di ossigeno, aspiratore e pompe per infusione
- ✓ uno spazio ricreativo per i soggetti arruolati

Le attività svolte nel centro sono:

- ✓ progettazione ed assistenza alla preparazione dei protocolli sperimentali
- ✓ valutazione e verifica istruttoria di protocolli già predisposti
- ✓ sottomissione al comitato etico dei protocolli sperimentali
- ✓ esecuzione di studi clinici di fase I, Fase IIA, Fase IIB, Fase III e Bioequivalenza
- ✓ gestione, raccolta ed elaborazione dei dati sperimentali
- ✓ formazione ed aggiornamento degli sperimentatori

Il personale che vi opera:

- ✓ un direttore
- ✓ uno staff medico (uno specialista in farmacologia clinica e uno in medicina interna)
- ✓ tre infermieri specializzati nella sperimentazione clinica
- ✓ un data manager
- ✓ un biostatistico

Modalità di reclutamento dei volontari sani presso il Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

Come stabilito nel DM 21 dicembre 2007, i Comitati Etici sono chiamati a valutare il materiale informativo utilizzato per l'arruolamento di soggetti volontari nelle sperimentazioni cliniche. Il Centro di Farmacologia Clinica di Pisa ha definito cinque procedure operative, approvate dal C:E., che descrivono:

1. le modalità di reclutamento dei volontari sani,
2. il materiale informativo e mezzi di informazione

3. le modalità per lo screening necessario per definire l' idoneità del soggetto
4. l' inserimento nel database del Centro
5. i criteri di indennità proposta al Volontario sano

Il database dei volontari sani rappresenta un utile strumento per ottenere un arruolamento veloce di volontari sani durante una sperimentazione clinica. I soggetti idonei a partecipare alla sperimentazione clinica, selezionati all' interno del database del Centro, saranno invitati a partecipare allo studio clinico in oggetto previa informazione e consenso.

Il database elettronico del Centro di Farmacologia di Pisa è stato predisposto per garantire la massima sicurezza dei dati inseriti. Infatti, l' accesso al database è consentito solamente al personale medico e infermieristico. La protezione del file è garantita dai sistemi di sicurezza elettronici dell' AOUP dato che lo spazio memoria dedicato al database si trova sul server dell' AOUP. L' accesso al database è protetto da password che vengono assegnate a ciascun soggetto incaricato del Centro.

In breve, il Centro di Farmacologia Clinica di Pisa, per costituire il proprio database di volontari sani, si è dotato di diverse modalità di divulgazione volte a diffondere, tra possibili interessati, le informazioni riguardanti la sperimentazione clinica e la necessità di reclutare soggetti idonei. Le due modalità informative principali seguite sono: 1) tramite affissione di materiale pubblicitario (vedere locandina appendice 1) all' interno dell' AOUP e dell' Università; 2) tramite passaparola, direttamente o indirettamente. Il personale impiegato nel Centro, il Direttore, i medici, gli infermieri, etc. possono contattare direttamente i soggetti interessati: conoscenti o persone afferenti alla struttura ospedaliera come studenti di medicina o materie mediche, medici, infermieri etc. Inoltre sono considerati come possibili candidati i soggetti che hanno ricevuto l' informazione attraverso passaparola di persone contattate direttamente.

I soggetti, una volta informati direttamente o indirettamente, possono richiedere al Centro un appuntamento per la visita di idoneità all'inserimento nel database dei volontari sani (il registro degli appuntamenti è gestito dalla infermiera dedicata).

I soggetti che si recano al Centro di Farmacologia Clinica per la visita di idoneità, vengono accolti secondo una procedura standard che definisce le modalità di riconoscimento e informazione. Prima di ogni atto medico e raccolta di dati sensibili del soggetto, viene fornito all'interessato un foglio informativo che descrive le finalità del Centro, le possibili sperimentazioni che possono essere svolte nel Centro, i diritti del soggetto come la privacy, il consenso informato con possibilità di ritirare tale consenso successivamente (appendice 2) e un modulo di consenso che deve essere firmato e datato (appendice 3).

Una volta ottenuto il consenso informato il soggetto verrà sottoposto a due test: uno di personalità (MMPI-2) e uno di psicopatologia (SCL-90-R#053). Dopo il completamento dei test cartacei il soggetto verrà invitato a svolgere un colloquio con uno psicologo e successivamente sarà sottoposto a visita medica generale (raccolta anamnestica ed esame obiettivo e, se non eseguiti nel mese precedente, prestabiliti esami ematochimici) secondo una procedura standard specifica.

I dati ottenuti saranno registrati direttamente su una scheda di raccolta dati e inseriti, successivamente, nel database elettronico secondo la procedura standard specifica. I medici del Centro, in base ai risultati ottenuti, rilasceranno o meno l'idoneità al soggetto o meno per l'inserimento nel database e i risultati di tale decisione saranno comunicati al soggetto interessato. In particolare, nel caso siano rilevate, durante la visita di screening, delle patologie non note al soggetto, il personale medico avrà cura di informare il volontario tramite lettera.

L'esperienza di selezione di volontari sani del Centro di Sperimentazione Clinica dei farmaci della AOUP.

I risultati della prima esperienza del Centro relativa all'arruolamento di volontari sani sono stati presentati al 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology a Copenhagen nel luglio 2010, come di seguito descritto (appendice 4).

Titolo: Selezione di volontari sani per il loro arruolamento negli studi clinici di fase precoce

Introduzione: Le caratteristiche di salute di una popolazione di soggetti invitati a sottoporsi a visita di screening sono stati valutati, al fine di creare un database di volontari sani per la conduzione di indagini cliniche di fase precoce in un italiano Farmacologia Clinica Centro per la Sperimentazione farmaci.

Soggetti e metodi: I soggetti sani sono stati esaminati, secondo le procedure operative standard. L'ammissibilità per essere incluse nella banca dati è stata determinata dalle analisi combinate di due distinte valutazioni cliniche e psicologiche. In primo luogo, i soggetti sono stati visitati da un medico al fine di registrare la storia medica e di eseguire un esame fisico. Successivamente, dopo la compilazione dei test psicopatologici MMPI-2 e SCL-90-R # 053, i soggetti sono stati valutati da uno psicologo clinico.

Risultati: La popolazione in studio consisteva di 144 candidati (M 64%, F 36%, età media $27,5 \pm 7$ anni) di razza predominante caucasica (99,3%). I soggetti erano studenti universitari (72,2%), impiegati (18,1%), liberi professionisti (8,3%) o disoccupati (1,4%). Si sono osservati 38 fumatori di tabacco e 4 di marijuana.

Abbiamo identificato 53/144 soggetti allergici a farmaci (10,4%), alimenti (2,8%) o antigeni ambientali (19,4). 114 soggetti (79,2%) sono risultati ammissibili per l'inclusione nel database come volontari sani. I soggetti respinti per motivi medici (19/144) hanno presentato malattie epatiche, renali o cardiovascolari o deficit di G6PD. Le esclusioni per motivi psicopatologici (7/144) hanno compreso disturbi paranoici, di somatizzazione, disturbi del sonno o ossessivo-compulsivi. Quattro soggetti sono stati esclusi per ragioni sia cliniche che psicologiche.

Conclusioni: sono necessarie adeguate metodologie cliniche e psicologiche per la selezione di volontari sani, adatti per l'arruolamento agli studi clinici di fase precoce.

Note Conclusive

L'attività e la competenza della ricerca infermieristica è complessa e comprende i ruoli di educatore, esecutore e coordinatore con una innegabile ricaduta favorevole sulla qualità assistenziale ed il suo utilizzo può essere considerato come l'attuazione sistematica nel campo dell'assistenza di un'innovazione scientificamente fondata e basata sulla ricerca e sempre accompagnata da un processo di valutazione dei risultati.

Attualmente agli infermieri viene richiesto di fornire nuovi approcci creativi a correnti problematiche sanitarie e di elaborare progetti innovativi in grado di modificare positivamente le condizioni di salute dei cittadini.

La ricerca offre quindi anche una base di conoscenze scientifiche e specialistiche che consentono alla professione infermieristica di prevenire e soddisfare le sempre mutevoli richieste e di preservare l'importanza di un ruolo rilevante all'interno della società facendosi carico della piena responsabilità della qualità dell'assistenza fornita.

E' auspicabile che l'impegno della professione infermieristica debba essere sempre più orientato all'utilizzo della ricerca come misura del grado di efficacia e di efficienza della prestazione assistenziale erogata, della sua documentazione e quantificazione, curando di fornire un aggiornamento costante al personale che la attua.

Bibliografia

1. E. Carli. Infermieri in Università cosa cambia?. Pacini Editore, G. Gerontol., 200452;433-437
2. G. Tognoli. Formazione, ruoli, cultura: una professione sul confine. Assistenza infermieristica e ricerca, 2005, 24,2:56-58
3. M. Matarrese. La ricerca infermieristica e la formazione universitaria; il punto di vista dell'American Association of Colleges of Nursing. Nursing Oggi, 2000, 3:34-36
4. Legge 19 luglio 1940, n. 1098 *Disciplina delle professioni sanitarie ausiliarie infermieristiche e di igiene sociale, nonché dell'arte ausiliaria di puericultrice.*
5. D.M. 14 settembre 1994, n. 739 *"Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere".*
6. Decreto.MURST 3 novembre 1999, n. 509 (GU 4 gennaio 1999, n. 2) *"Regolamento recante norme concernenti l'autonomia didattica degli atenei"*
7. Legge 26 febbraio 1999, n.42 *"Disposizioni in materia di professioni sanitarie"*
8. Legge 1 febbraio 2006, n. 43 (GU n. 40 del 17 febbraio 2006) *"Disposizioni in materia di professioni sanitarie infermieristiche, ostetrica, riabilitative, tecnico-sanitarie e della prevenzione e delega al Governo per l'istituzione dei relativi ordini professionali"*
9. Codice deontologico dell'Infermiere 2009
10. EMEA. Pharmacokinetic Studies in man. 3CC3A, 1998

11. EMEA. Non-Clinical Safety Studies For The Conduct Of Human Clinical Trials For Pharmaceuticals. ICH topic M3, CPMP/ICH/286/95, 2009
12. EMEA. Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. CHMP/SWP/28367/2007, 2007
13. EMEA. Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. CHMP/SWP/28367/07, 2007
14. Kenter MJ, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet*. 368,1387-91, 2006
15. Buoen C et al. How first-time-in-human studies are being performed: a survey of phase I dose-escalation trials in healthy volunteers published between 1995 and 2004. *J Clin Pharmacol*. 45, 1123-36, 2005
16. Kummar S et al. Compressing drug development timelines in oncology using phase '0' trials. *Nat Rev Cancer*. 7, 131-9, 2007
17. EMEA. Position Paper on the non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02, 2004
18. Del Tacca et al. Bioequivalenza farmaceutica ed equivalenza terapeutica. *Ital J Med*. 1, 2009
19. Decreto Ministeriale 19 marzo 1998. DM concernente i criteri per il riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali

20. EMEA. Addendum to the Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence: Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs and drug products. CHMP/EWP/147231/06, 2006
21. WHO. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. No. 093, 2006
22. FDA. Guidance for Industry. Bioequivalence Guidance. 2006
23. Williams J. The Declaration of Helsinki and public health. Bulletin of the World Health Organisation 86, 2008
24. EMEA. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E 6 (R1), 2002
25. Decreto Ministeriale 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida della U. E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
26. Decreto Ministeriale 7 novembre 2008. Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 marzo 1998, recante «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali»; 8 maggio 2003, recante «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica» e 12 maggio 2006, recante «Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali»
27. Decreto Legislativo n. 211 24 giugno 2003. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico

28. Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007. Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico
29. <http://www.ti.ch/DSS/DSP/UffFC/SA/studi-clinici/reg-vol-sani.htm>
30. Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001. Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali
31. Iltis AS. Payments to normal healthy volunteers in phase 1 trials: avoiding undue influence while distributing fairly the burdens of research participation. *Med Philos.* 34, 68-90, 2009
32. Dickert N et al. Paying research subjects: an analysis of current policies. *Ann Intern Med.* 136, 368-73, 2002
33. Wilkinson M. Payments to research subjects. *Monash Bioeth Rev.* 24, 70-4, 2005
34. Grady C et al. An analysis of U.S. practices of paying research participants. *Contemp Clin Trials.* 26, 365-75, 2005
35. Bentley JP, Thacker PG. The influence of risk and monetary payment on the research participation decision making process. *Med Ethics.* 30, 293-8, 2004
36. Schonfeld TL et al. Research involving the homeless: arguments against payment in kind. *IRB.* 25, 17-20, 2003

37. Sears JM. Payment of research subjects: a broader perspective Am J Bioeth. 1, 66-7, 2001
38. Wilkinson M, Moore A. Inducements revisited. Bioethics.13, 114-30, 1999
39. McNeill P. Paying people to participate in research: why not? A response to Wilkinson and Moore. Bioethics. 11, 390-6, 1997
40. Resnick DB. Increasing the amount of payment to research subjects. Med Ethics. 34, e14, 2008
41. Assemblea generale Assobiotec. Documento programmatico per l'incentivazione della sperimentazione clinica nel campo delle biotecnologie in Italia. Roma 28 maggio 2009

APPENDICI

Appendice 1



Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci
Direttore: Prof. Mario Del Tacca



Cerchiamo volontari sani per la partecipazione a studi clinici

Il Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci, sviluppato all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP), conduce sull'uomo le prime fasi di studio di nuovi farmaci e studi di equivalenza tra farmaci già in commercio. Tutti gli studi sono approvati dal Comitato Etico dell'AOUP ed eseguiti in sicurezza e in conformità alle normative nazionali ed internazionali vigenti, avvalendosi di medici specialisti e infermieri di ricerca.



Cerchiamo pertanto la collaborazione di persone che desiderino volontariamente contribuire alla ricerca di nuove terapie farmacologiche

Il volontario ideale per questi studi è una persona in buono stato di salute, uomo o donna, che non assuma regolarmente farmaci, di età compresa tra 18 e 60 anni, iscritto al Servizio Sanitario Nazionale

La partecipazione implica impegno e disponibilità di tempo e per questo è prevista un'indennità

Se è interessato a partecipare o se desidera solo avere maggiori informazioni, La invitiamo a visitare il nostro Centro presso l'Ospedale Santa Chiara, Edificio n°8, 2° piano della Clinica Medica "G. Monasterio", a contattare il nostro personale medico, telefonicamente al numero **050 993954**, per e-mail all'indirizzo **clinicaltrials.pisa@gmail.com** oppure a visitare il sito web **www.clinicaltrials.pisa.it**

Locandina di informazione ai soggetti interessati alla partecipazione a studi clinici

Appendice 2

INFORMATIVA E CONSENSO PER L'INSERIMENTO DEI DATI PERSONALI / SENSIBILI NEL DATABASE DEL CENTRO

Egr. Sig./ Gent.ma Sig.ra,

Gli studi clinici servono per verificare se un farmaco è efficace (attivo contro la malattia per la quale è prescritto) e se è ben tollerato. Le prove cliniche verificano pertanto la qualità del farmaco sotto molti aspetti con l'obiettivo di proteggere i soggetti, mettendo loro a disposizione un farmaco in grado di curare senza produrre rilevanti effetti collaterali.

Gli studi clinici sono classificati in 4 fasi, dalla Fase I alla Fase IV. Ciascuna di queste fasi corrisponde ad un momento specifico dello sviluppo di un farmaco ed ha scopi e finalità differenti.

La prima di queste fasi (fase I) è l'unica in cui sono coinvolti i volontari sani e serve a stabilire che il farmaco sia ben tollerato e che il modo in cui viene assorbito ed eliminato dall'organismo sia adeguato rispetto al suo futuro impiego terapeutico. Se il farmaco viene ritenuto valido, nelle successive fasi cliniche esso sarà sperimentato in pazienti (soggetti affetti da una determinata malattia che il farmaco sarà potenzialmente in grado di curare) per verificarne la reale efficacia.

Un'altra comune tipologia di studi che coinvolge il volontario sano è quella delle bioequivalenze. In questo tipo di studi si vuole verificare se due formulazioni farmaceutiche, contenenti lo stesso principio attivo, possano essere considerate equivalenti tra loro in termini farmacocinetici (concentrazione massima del principio attivo nel sangue, tempo necessario per raggiungere la concentrazione massima). Un esempio di questo tipo di studi può essere rappresentato dalla valutazione dell'equivalenza farmacocinetica tra un nuovo farmaco (generico) e un farmaco di marca o tra due formulazioni diverse (compressa, granulato, sciroppo) contenenti lo stesso principio attivo.

Nel nostro Centro clinico vengono condotte sperimentazioni di Fase I su volontari sani di differente età, sesso, stile di vita e caratteristiche genetiche. Sono oggetto della sperimentazione sia nuovi farmaci, che nuove formulazioni o medicinali generici in studi di bioequivalenza. Indipendentemente dallo scopo della sperimentazione è importante precisare che ogni studio è valutato in modo da garantire la sicurezza dei soggetti arruolati.

Per partecipare alle sperimentazioni del Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci è necessario essere inseriti nel database del Centro in modo che, all'occorrenza, gli sperimentatori possano contattare i soggetti più idonei a partecipare a sperimentazioni di Fase I o bioequivalenza.

Desideriamo informarla che la raccolta ed il trattamento dei dati personali, che saranno richiesti da uno sperimentatore del nostro Centro di Farmacologia Clinica, sono improntati ai principi di correttezza, liceità, trasparenza e tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti.

La invitiamo, quindi, a leggere attentamente quanto segue in merito all'uso dei suoi dati personali e dei suoi diritti e fornirci, se lo ritiene opportuno, il suo Consenso.

Ai sensi dell'art.4 lett. d) ed e) del D.lgs 30.06.2003 N.196, si definiscono "sensibili e/o Giudiziari" i dati personali idonei a rivelare l'origine razziale ed etnica, i dati personali idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale, i dati personali idonei a rivelare provvedimenti a suo carico. Per poter essere inserito nel database del Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci, le potrebbe essere richiesto di fornire alcune informazioni sensibili, quali ad esempio: dati anagrafici, informazioni riguardanti il suo stato di salute e informazioni relative a qualsiasi condanna penale.

Nel rispetto del Codice della privacy, La informiamo in merito all'utilizzo dei Suoi dati personali e/o sensibili nell'ambito del processo di selezione dei volontari sani per l'arruolamento in sperimentazioni cliniche, in particolare:

Finalità e modalità del trattamento

La raccolta e il trattamento dei Suoi dati saranno curati dal Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci con l'ausilio di mezzi elettronici e/o automatizzati, al fine di ricerca, selezione e valutazione dei volontari sani.

I Suoi dati verranno conservati per un periodo non superiore a 15 anni, al termine del quale gli stessi verranno cancellati.

Natura obbligatoria dell'acquisizione dei dati

L'acquisizione dei Suoi dati è facoltativa e dipende dal Suo consenso. L'eventuale mancato consenso comporterà l'esclusione dalla procedura standard.

Ambito di comunicazione o diffusione dei dati

I dati pervenuti saranno conservati in database ed archivi automatizzati e/o cartacei di proprietà del Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci presso i propri uffici e/o presso gli uffici dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

I suoi dati personali non potranno essere comunicati ad altri enti sia pubblici che privati se non in forma del tutto anonima o previo Suo consenso.

Il titolare

Il titolare dei trattamenti dei Suoi dati è il Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci con sede legale in Pisa, Via Roma, 67 - 56126 Pisa

Il responsabile del trattamento

Il responsabile dei trattamenti dei Suoi dati personali è il Prof. Mario Del Tacca, Direttore del Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci.

Esami clinici richiesti

Per poter essere inseriti nel database del Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci è necessario che Lei si sottoponga ad colloquio sul suo stato di salute, ad un esame fisico e a una valutazione psicologica.

Ritiro del consenso

In qualsiasi momento Lei potrà decidere di ritirare il consenso al trattamento dei propri dati. In questo modo, il personale del Centro provvederà a cancellare ogni dato sensibile relativo alla sua persona dal database ed ad escluderlo dalle selezioni per le sperimentazioni future.

Referenti

Lei potrà contattare, presso questo Centro, per qualsiasi ulteriore chiarimento il:

Prof. Mario Del Tacca, Direttore del Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci

Dr. Giuseppe Pasqualetti, tel. 392/6587521

Dr.ssa Francesca Boresi, tel. 339/2398903

Appendice 3

MODULO DI CONSENSO

Firmando confermo che:

- **Ho letto e compreso il foglio informativo.**
- **Ho avuto la possibilità di fare domande che hanno trovato risposta.**
- **Ho compreso che l'inserimento nel database è volontario.**
- **Do il consenso a utilizzare e condividere i dati relativi al mio stato di salute come descritto nel testo informativo.**
- **Posso scegliere di non essere inserito nel database o di essere escluso dallo stesso in qualunque momento informando il medico del Centro. Non sarò penalizzato o perderò alcun beneficio al quale io abbia comunque diritto.**
- **Ho compreso che l'inserimento nel database del Centro non implica la partecipazione agli studi clinici per i quali mi sarà chiesto un nuovo consenso**

Riceverò una copia firmata del mio consenso.

Nome del volontario in stampatello (o del rappresentante legale del volontario)

Firma _____

Data (GG/MM/AAAA)

(genitore, tutore od altri che abbia funzione legale od altro documento che certifichi la loro autorità)

Nome in stampatello del medico che ha sottoposto il consenso

Firma _____

Data (GG/MM/AAAA)

Appendice 4



Clinical Pharmacology Centre for Drug Experimentation
University Hospital of Pisa, Pisa, Italy



Selection of healthy volunteers for their enrolment in early phase clinical studies

Gori G, MD; Pasqualetti G, MD; Boresi F, MD; Castiglioni C, CRN;
Conversano C, PsyD; Pepe P, MSc; Blandizzi C, MD; Del Tacca M, MD

Clinical Pharmacology Centre for Drug Experimentation, via Roma, 67 - 56126 Pisa, Italy - web site: www.clinicaltrial.pisa.it - email: clinicaltrial.pisa@gmail.com

Background

The selection of healthy volunteers for early phase trials represents a crucial step for optimal outcomes in the conduction of clinical experimentations.

Aims

The medical and psychological features of a population of subjects invited to undergo a screening visit were evaluated, in order to create a database of healthy volunteers for conduction of early phase clinical investigations in our Clinical Pharmacology Centre for Drug Experimentation.

Subjects and methods

Candidate subjects were examined according to our *ad hoc* standard operative procedures. The eligibility for inclusion into the database was determined by combined analysis of two distinct clinical and psychological evaluations. First, the subjects were visited by a physician in order to record their medical history and perform physical examination. Subsequently, after filling MMPI-2 and SCL-90-R#053 psychopathological questionnaires, subjects were evaluated by a clinical psychologist. Finally, only the selected subjects underwent ECG and blood analyses.

Results

The study population consisted of 144 candidate volunteers (M 64%; F 36%; mean age 27.5 ± 7 years) of predominant Caucasian origin (99.3%). Subjects were university students (72.2%), employees (18.1%), free lancers (8.3%) or unemployed people (1.4%) (Fig. 1). There were 38 tobacco and 4 marijuana smokers. We identified 53/144 atopic subjects affected by drug (n=15, 10.4%), food (n=4, 2.8%) or environmental antigen (n=28, 19.4%) allergies. One hundred fourteen subjects (76.4%) were found to be eligible for inclusion in our database as healthy volunteers (Fig. 2). Subjects rejected for medical reasons (n=23, 16%) presented hepatic, renal and cardiovascular diseases or G6PD deficiency. The exclusions for psychopathological reasons (n=11, 7.6%) encompassed paranoid, somatization, sleeping or obsessive-compulsive disorders (Fig. 3). Four subjects were excluded for both clinical and psychological reasons (Fig. 2).

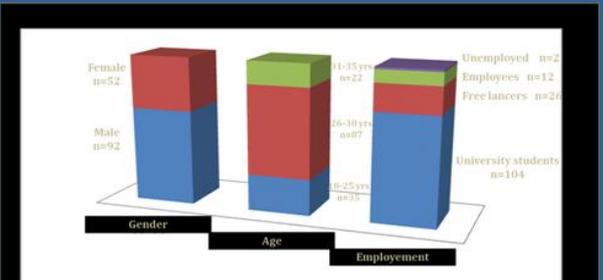


Fig. 1. Study population (n=144) stratified by gender, class of age and employment.

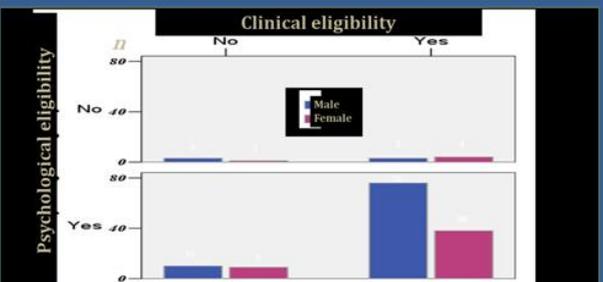


Fig. 2. Cross graph showing the number of subjects eligible or rejected, according to clinical and psychological screening.

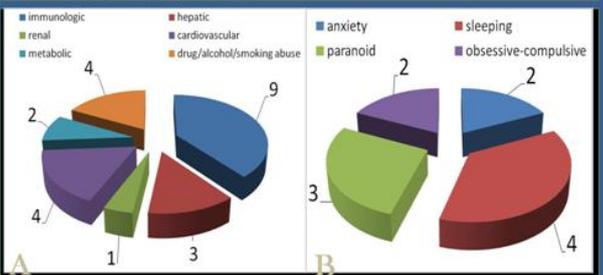


Fig. 3. Clinical (A) and psychopathological (B) causes for subject exclusion (values refer to number of subjects).

Conclusions

Careful clinical and psychological methodologies are required in order to identify reliable inclusion and exclusion criteria for selecting healthy volunteers, suitable for further protocol-specific analyses (ECG and blood analyses) and their consequent enrolment in early phase clinical studies.

16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 17-23 July 2010, Copenhagen