

Gli studi clinici per il malato oncologico



aimac

In collaborazione con:

Associazione Italiana di Oncologia Medica AIOM

Federation of Italian Cooperative Oncology Groups FICOG

La Collana del Girasole

Gli studi clinici per il malato oncologico

Legenda

Per praticità di consultazione a lato del testo sono stati inseriti dei riquadri contraddistinti da piccole icone, ognuna delle quali ha il seguente significato:



richiama l'attenzione su alcuni concetti espressi nel testo a fianco



definizione di un termine tecnico



rimando ad altri libretti della Collana del Girasole o ad altre pubblicazioni di Aimac



rimando a siti internet

Elaborazione e revisione del testo: **M. Bersanelli** (Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma); **C. Cagnazzo** (Gruppo Italiano Data Manager, GIDM); **F. De Lorenzo** (F.A.V.O.); **M. Di Maio** (Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AO Ordine Mauriziano - Torino); **E. Iannelli** (Aimac); **F. Pietrantonio** (SS Oncologia Medica Gastroenterologica – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano); **C. Pinto** (Struttura Complessa di Oncologia, IRCCS Santa Maria Nuova - Reggio Emilia).

Questa pubblicazione è stata realizzata nell'ambito dell'Accordo Quadro 'Alleanza Contro il Cancro – Aimac' per attività di collaborazione scientifica.

Seconda edizione: aprile 2022

©Aimac 2022. Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione e la trasmissione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico o meccanico, comprese fotocopie, registrazioni o altro tipo di sistema di memorizzazione o consultazione dei dati sono assolutamente vietate senza previo consenso scritto di imac.

Pur garantendo l'esattezza e il rigore scientifico delle informazioni, Aimac declina ogni responsabilità con riferimento alle indicazioni fornite sui trattamenti, per le quali si raccomanda di consultare il medico curante, l'unico che possa adottare decisioni in merito.

Indice

5 Prefazione

7 Introduzione

Parte prima

Che cosa sono gli studi clinici?

10 Tipologia degli studi clinici

10 Perché gli studi clinici sono importanti?

Parte seconda

Come si svolgono gli studi clinici e quali sono le condizioni per parteciparvi?

13 Che cosa significa ricevere un trattamento nell'ambito di uno studio clinico?

14 In che modo si svolge l'attività di ricerca? In che modo i pazienti sono protetti?

16 Ogni studio clinico prevede rigorosi criteri di eleggibilità

16 Gli studi clinici su nuove terapie farmacologiche prevedono tre diverse fasi

18 Perché gli studi clinici di fase 3 mettono a confronto due gruppi di pazienti?

19 Consultare il personale curante per ogni tipo di informazione

Parte terza

Perché partecipare agli studi clinici?

21 Diritti e tutele: informazione e consenso informato

Parte quarta

Come si accede alle informazioni sugli studi clinici?

26 La tutela della privacy

27 Esempi di progressi nella terapia dei tumori ottenuti attraverso gli studi clinici

Prefazione

La ricerca scientifica è il motore per il progresso scientifico e tecnologico, “inteso soprattutto come miglioramento dell’assistenza, delle cure e dei servizi, con l’obiettivo finale di incrementare significativamente la salute dei cittadini e pertanto le loro aspettative e qualità di vita”^[1]. Ciò vale soprattutto in oncologia, in cui la ricerca rappresenta il principale strumento per produrre cure sempre più mirate e innovative.

Purtroppo, però, prevale la disinformazione, per cui si sa poco o nulla degli studi clinici, dei loro obiettivi, di come sono condotti e delle modalità di accesso. Alla base di ciò vi sono motivi vari e complessi, ma certamente l’incomprensibilità della terminologia utilizzata nei moduli e nel materiale informativo, il poco tempo dedicato dai medici al dialogo con i pazienti e i pregiudizi di questi ultimi innalzano barriere che spesso scoraggiano i pazienti, e a volte anche i loro medici, e li portano a non considerare la partecipazione a uno studio clinico come una possibile opzione terapeutica. Di fatti, va superato il pregiudizio che partecipando a uno studio clinico si ‘fa da cavia’ allo sviluppo di un nuovo farmaco o si riceve il placebo. Nei moderni studi clinici, i pazienti del gruppo di trattamento ricevono il farmaco sperimentale, quelli del gruppo di controllo continuano a ricevere il farmaco convenzionale con cui sono in trattamento e soltanto nel caso in cui non vi sia una terapia di provata efficacia, ricevono il placebo. Partecipare a uno studio clinico può essere la migliore opzione se le terapie attuate non hanno dato i risultati sperati; a ciò

[1] Tratto da Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria PNRS 2014-2016, disponibile alla pagina www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2489_allegato.pdf.

si aggiunga che i pazienti che vi partecipano sono seguiti con maggiore attenzione.

L'occasione per aggiornare questo libretto è l'applicazione anche in Italia, dal 31 gennaio 2022, del Regolamento 536/2014 dell'Unione Europea per gli studi clinici. Ciò significa l'introduzione di alcuni principi fondamentali che armonizzano e uniformano il complesso processo dell'iter valutativo e autorizzativo. Grazie a una valutazione congiunta, con tempistiche definite e certe, una sperimentazione clinica può ora avere inizio contemporaneamente in più Stati membri, con maggiore garanzia di qualità e monitoraggio, la necessità di una partecipazione e informazione consapevole dei pazienti.

In questo senso è fondamentale il ruolo delle associazioni di malati, come canale attraverso il quale diffondere informazioni corrette sugli studi clinici, facilitando la comprensione della terminologia e dando consigli su come e perché decidere di partecipare, contribuendo in tal modo a creare una maggiore consapevolezza e, di conseguenza, a favorire l'arruolamento.

Questa nuova edizione vede al fianco di Aimac la *Federation of Italian Cooperative Oncology Groups* (FICOG) e l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) con l'intento di rispondere alle domande che i malati e i loro familiari, e più in generale tutti i cittadini, si pongono e pongono ai medici sui perché e per come degli studi clinici, affinché la ricerca possa sempre di più diventare consapevolezza e rappresentare una potenzialità di cura per il singolo malato oncologico e insieme offrire nuove, efficaci e innovative terapie per tutta l'oncologia.

Saverio Cinieri, Presidente AIOM
Francesco De Lorenzo, Presidente Aimac
Carmine Pinto, Presidente FICOG

Introduzione

Questo libretto è dedicato ai malati di cancro, ai loro familiari e a tutti coloro che se ne prendono cura.

Per praticità di consultazione abbiamo ritenuto opportuno strutturarlo in quattro parti al fine di rispondere alle domande più frequenti che molti malati e i loro familiari si pongono sugli studi clinici:

1. Che cosa sono gli studi clinici?
2. Come si svolgono gli studi clinici e quali sono le condizioni per parteciparvi?
3. È vantaggioso partecipare agli studi clinici?
4. Come si accede alle informazioni sugli studi clinici?

La prima e la seconda parte forniscono informazioni di carattere generale sul ruolo fondamentale che gli studi clinici svolgono per lo sviluppo di nuove terapie contro i tumori.

La terza parte aiuta a capire vantaggi e svantaggi derivanti dalla partecipazione a uno studio clinico, e segnala anche diritti e tutele che garantiscono la sicurezza del nuovo trattamento.

La quarta parte, infine, indica al lettore i possibili accessi alle informazioni sugli studi clinici in corso.



Parte prima

Che cosa sono gli studi clinici?

Gli studi clinici sono ricerche scientifiche che coinvolgono i pazienti affetti da una specifica malattia. Hanno come obiettivo la risposta a quesiti specifici, che ad esempio possono riguardare la cura della malattia, il prolungamento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità della vita.

Scopo della ricerca clinica, infatti, è far sì che le persone possano vivere meglio e più a lungo, o convivere nel miglior modo possibile con le malattie da cui sono affette. L'oggetto degli studi clinici può essere un trattamento terapeutico o una procedura diagnostica. Gli studi clinici mirano essenzialmente al miglioramento continuo della pratica clinica, e rappresentano una tappa fondamentale del percorso di ricerca scientifica.

La ricerca sui farmaci ha inizio con gli esperimenti di laboratorio. Se i risultati di esperimenti condotti in modelli di laboratorio consentono di identificare un nuovo farmaco potenzialmente utile, si passa alla fase successiva della sperimentazione sugli animali. Si comincia, così, a valutare la sicurezza del farmaco negli organismi viventi, ossia identificare e analizzare gli effetti che esso produce. Esistono poi diverse fasi di sperimentazione sull'uomo, per testare prima la sicurezza e poi l'attività del nuovo trattamento, e infine per dimostrarne l'efficacia, confrontandolo con la terapia convenzionale per quella specifica patologia.

Solo al termine di questo lungo percorso di valutazione, che mediamente dura vari anni, e in seguito a risultati positivi in tutte le fasi di sperimentazione attraversate, il nuovo trattamento potrà essere eventualmente approvato dalle autorità che regolano l'introduzione in commercio dei farmaci, e potrà essere applicato nella pratica clinica.



Gli studi clinici non riguardano solo trattamenti farmacologici, ma possono riguardare anche procedure diagnostiche, altri tipi di terapie (ad esempio chirurgiche o radioterapiche), o la combinazione di più modalità terapeutiche.

Esistono diversi tipi di studi clinici; questo libretto prende in considerazione principalmente gli studi clinici dedicati al trattamento farmacologico dei tumori.



Oggi l'età non rappresenta più un limite alle terapie oncologiche.

Il numero di guariti, che include molti anziani, è in costante aumento.

È necessario garantire alla persona anziana malata di tumore il ritorno alla vita attiva dopo la malattia.

L'obiettivo del trattamento oggi è quello di curare la malattia riducendo al minimo gli effetti collaterali per preservare una buona qualità di vita.

Per il paziente anziano è necessario un approccio integrato che tenga conto della presenza di altri problemi di salute e della ridotta funzionalità di organi e apparati.

Tipologia degli studi clinici

Gli studi clinici si propongono multipli obiettivi, che vanno dalla prevenzione alla diagnosi e alla terapia:

- **studi sulla prevenzione:** sono finalizzati a identificare come gli stili di vita, l'alimentazione, l'uso di alcuni farmaci e altre pratiche possano ridurre l'incidenza del cancro;
- **studi sui metodi di screening e di diagnosi precoce:** hanno lo scopo di identificare esami clinici e di laboratorio che consentano di diagnosticare i tumori nella fase più iniziale possibile in soggetti apparentemente sani;
- **studi diagnostici:** mirano a migliorare le procedure diagnostiche per renderle più efficienti e precise sia ai fini dell'identificazione della malattia, sia per seguirne l'evoluzione nel tempo;
- **studi genetici:** sono finalizzati a identificare i geni associati con lo sviluppo di un tumore e loro alterazioni.
- **studi sul trattamento:** hanno lo scopo di identificare se e in che modo nuovi farmaci, procedure biologiche, chirurgiche o fisiche possono essere utilizzate per rendere più efficace il trattamento dei tumori;
- **studi sulle terapie di supporto:** hanno come oggetto tutte quelle procedure che possono ridurre il dolore fisico, mitigare gli effetti indesiderati delle terapie e fornire il miglior sostegno fisico e/o psicologico ai malati di cancro.

È auspicabile che gli studi clinici condotti nei malati oncologici, indipendentemente dall'obiettivo principale, possano avere tra gli obiettivi la descrizione della qualità di vita e degli esiti riferiti dai pazienti mediante la compilazione di appositi questionari o altri strumenti (*patient-reported outcome*), nonché altri aspetti bio-psico-sociali connessi alla malattia oncologica e alle terapie antitumorali.

Perché gli studi clinici sono importanti?

Gli studi clinici sono importanti perché, in caso di risultato

positivo, consentono di trasferire alla pratica clinica le acquisizioni della ricerca scientifica. Deve essere chiaro che le terapie più moderne ed efficaci entrate nell'uso comune per la cura dei tumori, definite **trattamenti convenzionali**, sono a loro volta il risultato di sperimentazioni precedenti. Nessun farmaco o procedura terapeutica viene infatti utilizzata nella pratica clinica se non è stato preceduto da studi clinici che ne dimostrino la sicurezza ed efficacia.

I pazienti che prendono parte agli studi clinici hanno la possibilità di essere sottoposti al nuovo trattamento oggetto di sperimentazione oppure, nel caso di studi di confronto, al miglior trattamento convenzionale disponibile per la cura del tumore da cui sono affetti. Naturalmente, nessuno può garantire che il nuovo trattamento ricevuto nell'ambito dello studio produrrà risultati migliori del trattamento convenzionale. Inoltre, il nuovo trattamento potrebbe presentare rischi non ancora conosciuti. Tuttavia, se il nuovo trattamento si dimostra più efficace rispetto al trattamento convenzionale, i pazienti ammessi allo studio ai quali è stato offerto possono essere tra i primi a trarne beneficio. Gli studi clinici rappresentano dunque un'opportunità di accedere precocemente a quelle che potrebbero essere le terapie del futuro.



Gli studi clinici sono importanti per lo sviluppo di nuove terapie per la cura dei tumori.



Trattamento convenzionale: il trattamento validato considerato il migliore disponibile per la cura di un tumore.



Parte seconda

Come si svolgono gli studi clinici e quali sono le condizioni per parteciparvi?

Che cosa significa ricevere un trattamento nell'ambito di uno studio clinico?

Un paziente può ricevere la proposta di partecipare a uno studio clinico direttamente dai medici del centro dove è seguito, se lo studio è attivo presso quel centro, oppure può essere specificamente indirizzato dai medici che lo hanno in cura a un altro centro dove lo studio è attivo. A tale scopo sono utili registri, come quello appositamente creato e aggiornato da AIOM, che consentono di identificare gli studi clinici attivi eventualmente utili per il paziente. Nei paesi anglosassoni, inoltre, i pazienti ricevono informazioni sulle sperimentazioni attive direttamente mediante campagne di comunicazione, anche via web o social network. In Italia questa modalità è meno diffusa, anche perché le eventuali forme di pubblicizzazione degli studi attivi devono essere approvate dai comitati etici.

Naturalmente, chi sceglie di partecipare a uno studio clinico riceverà la terapia in un centro medico qualificato per il trattamento dei tumori. L'équipe che prenderà in carico il paziente comprenderà medici, infermieri, e anche altre figure professionali che lavorano in stretta collaborazione con i clinici, quali, ad esempio, **infermieri di ricerca**, **study coordinator** e **statistici**. Il paziente sarà sottoposto a una serie di controlli molto rigorosi, comprendenti esami e visite mediche che potrebbero essere in numero anche superiore a quello previsto per i pazienti al di fuori dello



Il Registro creato e aggiornato dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica://studiclinici.aiom.it/studi-clinici/home/1,509,1,



Infermieri di ricerca: infermieri che prendono in carico i pazienti che partecipano a uno studio clinico.

Study coordinator: si occupano specificamente di coordinare le attività di sperimentazione clinica presso il centro.

Statistici: persone che si occupano specificamente dell'analisi dei dati.



Negli studi clinici il benessere dei pazienti è protetto in maniera particolare.

studio clinico. Al paziente sarà chiesto di seguire il piano terapeutico che i medici prescriveranno, come accade per qualunque trattamento. A volte potrà essergli chiesto di collaborare attivamente alla raccolta dei dati, ad esempio tenendo una sorta di diario (soprattutto in caso di terapie orali) oppure rispondendo a questionari che descrivono il suo stato di salute. In genere, i pazienti continuano a essere tenuti sotto controllo anche dopo la conclusione del trattamento.

Un ruolo fondamentale, in un contesto di studio clinico, è svolto dalle Associazioni di pazienti. Tali associazioni, che nel tempo hanno visto aumentare la propria formazione e competenza in ambito di metodologia della ricerca, costituiscono un punto di riferimento fondamentale per tutti i pazienti che abbiano necessità di un supporto e/o di informazioni aggiuntive rispetto al proprio percorso all'interno di uno studio.

Da qualche anno, inoltre, la comunità Europea sta richiedendo e promuovendo il coinvolgimento di tali Associazioni fin dalle fasi iniziali della ricerca, nel momento in cui il progetto prende vita. A livello italiano tale coinvolgimento dovrà essere formalizzato mediante apposite norme in materia di sperimentazioni, anche se va sottolineato che già da diversi anni pazienti esperti e/o membri di associazioni di pazienti sono membri di diritto all'interno dei comitati etici che valutano e autorizzano ciascuno studio clinico.

In che modo si svolge l'attività di ricerca? In che modo i pazienti sono protetti?

Ogni studio clinico prevede un protocollo che spiega le modalità di svolgimento dello studio.

Il **protocollo** è un documento preparato nei minimi dettagli e sottoposto a una serie di verifiche successive da parte di molte persone, che contiene le seguenti informazioni:

- descrive le modalità di svolgimento dello studio;
- illustra i motivi per cui si è deciso di condurre la ricerca;

- riporta gli obiettivi della sperimentazione e i criteri con cui saranno valutati i risultati;
- indica le caratteristiche che devono avere i pazienti per poter essere ammessi allo studio (criteri di eleggibilità);
- indica il numero di pazienti che saranno arruolati, ossia ammessi a partecipare allo studio, sulla base del disegno statistico dello studio stesso;
- elenca gli esami clinici cui i pazienti saranno sottoposti e la frequenza con cui questi saranno eseguiti;
- descrive il **piano terapeutico**, i suoi eventi avversi possibili e la loro gestione.
- descrive il profilo rischio-beneficio, ovvero i possibili vantaggi derivanti dalla partecipazione alla sperimentazione ma anche i possibili svantaggi.

Tutti i medici che partecipano allo studio devono attenersi al protocollo, anche se considerazioni cliniche relative al singolo caso possono, in qualunque momento, giustificare una deviazione dal protocollo, se necessario, fino alla sospensione del trattamento, ossia all'esclusione del paziente dallo studio.

Per garantire la sicurezza dei pazienti, il protocollo di ogni studio clinico deve essere approvato da AIFA e dal Comitato Etico del centro in cui è effettuata la sperimentazione. Il Comitato Etico deve esprimere una valutazione scientifica, metodologica ed etica. In altre parole, deve verificare l'appropriatezza scientifica della sperimentazione e valutare con molta cura ogni aspetto del protocollo, anche allo scopo di accertare che l'attività di ricerca non esponga i pazienti a rischi superiori ai possibili benefici. Il Comitato Etico è composto da clinici, ma anche da 'laici', che includono rappresentanti dei pazienti, esperti di etica e di diritto, religiosi, così come da farmacologi, statistici, e altre figure professionali.



Piano terapeutico: documento che indica le modalità con cui sarà eseguito il trattamento.



Per garantire l'appropriatezza scientifica, metodologica ed etica il protocollo di ogni studio clinico deve essere approvato dal Comitato Etico.

Tutti gli studi clinici condotti in Italia sono regolati da una normativa molto rigida del Ministero della Salute in accordo alle più recenti normative emanate in materia dall'Unione Europea.



I criteri di eleggibilità fanno sì che si sappia bene a quali pazienti i risultati dello studio saranno applicabili nella pratica clinica.

Ogni studio clinico prevede rigorosi criteri di eleggibilità

I criteri di eleggibilità enunciano le caratteristiche che devono avere i pazienti per poter essere ammessi allo studio. I criteri di eleggibilità sono descritti nel protocollo e variano in funzione della finalità dello studio. Normalmente comprendono età, sesso, tipo e stadio della malattia, le sue caratteristiche biologiche, trattamenti precedenti consentiti, altre malattie concomitanti ammesse o che rappresentino un criterio di esclusione.

L'applicazione dei criteri di eleggibilità è un principio importante per la ricerca medica, che contribuisce a garantire l'affidabilità dei risultati. I criteri di eleggibilità assicurano, fra l'altro, la sicurezza dei pazienti, in modo da non esporre a rischio individui su cui i trattamenti oggetto dello studio potrebbero avere effetti negativi (ad esempio, un nuovo trattamento può dare buoni risultati per un certo tipo di tumore, ma non per un altro, oppure può essere a rischio eccessivo di tossicità in caso di condizioni cliniche troppo precarie o presenza di altre patologie concomitanti, ecc.).

Gli studi clinici su nuove terapie farmacologiche prevedono tre diverse fasi

- Gli **studi di fase 1** rappresentano il primo passo nella sperimentazione del nuovo farmaco nell'uomo. In questi studi, i ricercatori lavorano per individuare il profilo di sicurezza e la migliore modalità di somministrazione del nuovo farmaco. In particolare, si studia la dose più appropriata, in rapporto alla **tossicità**. In questa fase s'iniziano a studiare anche gli **effetti collaterali**. Dato che nella fase I si sa poco sui potenziali rischi e benefici, il numero di pazienti ammessi a questi studi è di solito limitato e i criteri di eleggibilità sono particolarmente rigorosi.
- Gli **studi di fase 2** puntano a stabilire se il nuovo farmaco è attivo sul tumore (ad esempio se ne riduce le dimensioni). Nello stesso tempo si continuano a studiare gli effetti collaterali. Vi sono vari tipi di studi di fase 2, anche molto

diversi: si va da sperimentazioni su farmaci appena usciti dalla fase 1, di cui si sa ancora relativamente poco e si continua a studiare la sicurezza, a studi su farmaci ben conosciuti, di cui si vuole soprattutto valutare l'attività in una specifica neoplasia o in uno specifico gruppo di pazienti.

- Gli **studi di fase 3** puntano a verificare l'efficacia del nuovo farmaco. Infatti, l'attività sul tumore, valutata in fase 2, non garantisce che il farmaco sia anche efficace, ossia effettivamente utile al paziente, in termini di cura, sopravvivenza e/o qualità della vita. In generale, gli studi di fase 3 mettono a confronto due (o più) trattamenti, l'uno sperimentale e l'altro convenzionale, che sono somministrati ciascuno a un gruppo di pazienti. Alla fine di un **follow-up** (periodo di osservazione) adeguato, il confronto tra i pazienti che hanno ricevuto il nuovo farmaco e quelli che hanno ricevuto il farmaco convenzionale consente di verificare oggettivamente l'efficacia del nuovo trattamento, esprimendola in termini di prolungamento della sopravvivenza dei pazienti e miglioramento della loro qualità della vita.

Nella maggior parte dei casi, i nuovi farmaci passano alla fase 3 soltanto dopo che nelle fasi 1 e 2 siano state documentate la dose e la modalità di somministrazione più appropriate, la tossicità e l'attività antitumorale. Agli studi di fase 3 possono partecipare anche centinaia o perfino migliaia di pazienti, che sono arruolati da vari centri a livello nazionale o internazionale.

Negli studi di fase 3 i pazienti sono assegnati al gruppo che riceverà il nuovo farmaco o a quello che, invece, riceverà il trattamento convenzionale secondo il metodo della **randomizzazione**. Questo metodo consente di distribuire in maniera casuale i pazienti tra il **braccio sperimentale** e il **braccio di controllo**, che riceverà il trattamento convenzionale. Gli studi che seguono questo metodo di distribuzione dei pazienti si definiscono randomizzati. La



Follow-up: periodo di osservazione, durante il quale il paziente è sottoposto regolarmente ad accertamenti ed esami per verificare le sue condizioni e valutare l'efficacia del trattamento.

Randomizzazione: metodo di assegnazione casuale dei pazienti al braccio sperimentale (v.) o al braccio di controllo (v.) usato negli studi clinici randomizzati per evitare che i risultati siano falsati da fattori soggettivi o comunque interferenti.

Braccio sperimentale: il gruppo di pazienti che ricevono il nuovo farmaco.

Braccio di controllo: il gruppo di pazienti che ricevono il farmaco convenzionale messo a confronto con il farmaco in sperimentazione.



Negli studi di fase III tutti i pazienti sono sottoposti al miglior trattamento possibile.

randomizzazione ha lo scopo di evitare che i risultati dello studio siano condizionati da scelte operate dall'uomo o da altri fattori interferenti. Solo evitando una selezione programmata dei pazienti si potrà essere sicuri di confrontare gruppi di pazienti in cui l'unica variabile sia costituita dal diverso trattamento. In alcuni studi clinici randomizzati, ai pazienti, e in alcuni casi anche ai medici, non si rivela se il farmaco somministrato è convenzionale o in sperimentazione. Ciò avviene soprattutto quando gli effetti del trattamento potrebbero comportare un notevole grado di soggettività e la conoscenza del trattamento da parte dei pazienti e/o dei medici potrebbe influire sulla loro valutazione. Si parla in tali casi di studi 'in singolo cieco' se è solo il paziente a non sapere se riceve il farmaco convenzionale o il nuovo farmaco, e di studi 'in doppio cieco' se nemmeno il medico lo sa.

Gli studi di fase 4, o post-registrativi, consistono in sperimentazioni che vengono condotte dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio del trattamento, al fine di ottenere informazioni aggiuntive su: rischi, benefici e sull'impiego ottimale del trattamento terapeutico. Gli studi di fase 4 rappresentano una parte preziosa dell'acquisizione di conoscenze sui trattamenti, ad esempio per caratterizzare meglio il profilo di tollerabilità, anche a lungo termine, in una popolazione meno selezionata rispetto a quella inserita negli studi registrativi, oppure per descrivere l'impiego del trattamento in categorie di pazienti poco rappresentate nelle fasi precedenti.

Perché gli studi clinici di fase 3 mettono a confronto due gruppi di pazienti?

Il confronto fra gruppi di pazienti aventi caratteristiche simili che ricevono trattamenti diversi per lo stesso tipo di tumore consente di valutare qual è il farmaco più efficace o induce un minor numero di effetti collaterali, ed è fon-

damentale per assicurare risultati attendibili dovuti solo al trattamento e non ad altri fattori. Tuttavia, sono sempre possibili alcune differenze casuali, ed è per tale motivo che i risultati sono poi valutati con strumenti statistici allo scopo di rendere sufficientemente sicura l'attribuzione di eventuali vantaggi al nuovo trattamento.

Solo nei casi in cui non sia disponibile un trattamento convenzionale, il nuovo farmaco è messo a confronto con un placebo. In tal caso, il paziente sarà informato della possibilità di ricevere un **placebo** prima di decidere se accettare di prendere parte allo studio. In oncologia questi studi non sono frequenti, anche se sono più diffusi rispetto a qualche anno fa specialmente con i nuovi farmaci molecolari mirati.

Consultare il personale curante per ogni tipo di informazione

I medici, gli infermieri e agli altri operatori partecipanti allo studio sono sempre a disposizione dei pazienti per rispondere a tutte le domande sullo studio, sulle modalità di partecipazione e sui trattamenti previsti. Questo libretto può essere di utilità anche come riferimento per ulteriori informazioni. Può essere gratificante sapere che, partecipando allo studio, i pazienti aiutano anche altri pazienti futuri ad avere un trattamento migliore. I pazienti possono chiedere di essere informati dei risultati dello studio.



Placebo: compressa, capsula, fiala del tutto simile al farmaco o ad altra sostanza in sperimentazione, ma che, a differenza di questa, non contiene alcun principio attivo.



Parte terza

Perché partecipare agli studi clinici?

Quando disponibili, gli studi clinici rappresentano una buona opportunità per i pazienti. Accanto ai vantaggi, la partecipazione a uno studio clinico comporta anche degli aspetti problematici. È certamente utile discuterne con il medico curante e con i propri familiari.

Diritti e tutele: informazione e consenso informato

La decisione di partecipare a uno studio clinico spetta al paziente, che ha l'opportunità di valutarla tra le possibili opzioni terapeutiche. Di conseguenza, è necessario approfondire ogni argomento importante per la decisione finale con il proprio medico, al fine di operare la scelta migliore. Se il paziente dà il proprio consenso a partecipare a uno studio clinico, medici e infermieri lo sottoporranno a una rigorosa osservazione per l'intera durata della ricerca, allo scopo di controllare sia la risposta ai trattamenti e l'andamento della malattia che gli eventuali effetti collaterali delle terapie.

Se i responsabili dello studio che seguono il paziente rileveranno la comparsa di tossicità, metteranno in atto tutte le misure necessarie per controllare gli effetti collaterali. In alcuni casi, la terapia sarà sospesa e poi eventualmente ripresa, alla stessa dose o a dose ridotta; in altri casi gli sperimentatori potrebbero ritenere opportuno interrompere definitivamente la terapia sperimentale, proponendo al paziente un altro trattamento. Il protocollo dello studio contiene informazioni che aiutano a prendere la miglior decisione in ciascuna di queste situazioni.

Il paziente ha il diritto di abbandonare lo studio in qualunque momento, avendo la sicurezza che riceverà co-



Essere consapevole dei propri diritti è fondamentale per poterne usufruire.

I medici e gli operatori sanitari possono curare una persona solo questa è d'accordo.



Consenso informato: diritto del paziente di ricevere tutte le informazioni disponibili per poter decidere se vuole essere sottoposto a un determinato trattamento e se vuole partecipare a uno studio clinico.

munque le migliori cure disponibili.

Per poter partecipare allo studio al paziente è richiesto di sottoscrivere un documento chiamato **consenso informato**, con il quale il paziente 'autorizza' i medici e gli operatori sanitari a intervenire con trattamenti terapeutici: il paziente deve, cioè, dichiarare se vuole essere sottoposto a un determinato trattamento e, nel caso specifico, se vuole aderire a uno studio clinico e ha il diritto/dovere di conoscere tutte le informazioni disponibili, ivi compresi i potenziali benefici e rischi. Le informazioni più importanti saranno riportate in un apposito modulo informativo che precede il modulo di consenso e che deve essere consegnato al paziente che potrà conservarlo per eventuali successive consultazioni. Il paziente dovrà leggere con attenzione il modulo informativo e poterne discutere con il curante, prima di decidere se partecipare consapevolmente alla sperimentazione. Solo al termine del processo decisionale, il paziente esprimerà la sua volontà di partecipare allo studio firmando e datando il consenso informato in doppia copia (di cui una sarà consegnata al paziente mentre l'altra sarà archiviata nel fascicolo dello studio).

Negli studi clinici, il diritto all'informazione è tutelato per tutta la durata dello studio. Ad esempio, il paziente sarà informato di qualunque nuova conoscenza dovesse emergere dallo studio o che abbia implicazioni sulla conduzione dello studio stesso, e in caso di eventuali nuovi rischi, gli potrà essere richiesto di firmare un nuovo modulo di consenso per continuare lo studio. Peraltro, nel momento in cui gli sperimentatori si rendessero conto che i rischi della partecipazione allo studio superano i benefici, lo studio clinico verrebbe interrotto prima del previsto, e i pazienti partecipanti sarebbero tempestivamente informati.

Firmare il modulo con il quale il paziente acconsente a partecipare allo studio non significa che è obbligato a portarlo a termine: il paziente può revocare il consenso e uscire dalla sperimentazione in qualunque momento, con pieno diritto di accesso alle altre opzioni terapeutiche.



Firmare il modulo con il quale il paziente esprime il consenso informato a partecipare allo studio non lo priva della possibilità di uscire dalla sperimentazione in qualsiasi momento successivo.

Benefici	Rischi
<ul style="list-style-type: none"> - Gli studi clinici comportano un'assistenza oncologica di alta qualità. Se il paziente è stato inserito in uno studio randomizzato e non riceve il farmaco sperimentale, gli sarà comunque offerto il miglior trattamento convenzionale disponibile. Fino a prova contraria, questo potrebbe avere un'efficacia pari o anche superiore a quella del nuovo farmaco. - Se il paziente è stato assegnato al braccio sperimentale e il nuovo farmaco si dimostra efficace, di fatto sarà tra i primi a trarne beneficio, trattandosi di trattamenti non ancora disponibili nella pratica clinica. - Alcuni studi prevedono un rapporto di randomizzazione sbilanciato, con più pazienti assegnati al trattamento sperimentale, proprio per aumentare il numero di soggetti che accedono alla nuova opportunità. Inoltre, alcuni studi prevedono il cosiddetto 'cross-over', vale a dire la possibilità di ricevere comunque il trattamento sperimentale nel momento in cui il trattamento standard fallisce. - Valutando i pro e i contro degli studi clinici e delle altre opzioni terapeutiche, il paziente assume un ruolo attivo nelle decisioni che riguardano la sua vita e la gestione della sua malattia. - Il paziente ha la possibilità di aiutare altri pazienti e di contribuire al progresso della medicina nella lotta contro i tumori. 	<ul style="list-style-type: none"> - Il nuovo trattamento in sperimentazione non sempre si dimostrerà più efficace del farmaco convenzionale, anzi talvolta è meno efficace. - Il nuovo trattamento può avere effetti collaterali non previsti dai medici, o peggiori di quelli che possono verificarsi con il farmaco convenzionale. - Il nuovo farmaco potrebbe essere efficace in media, ma non è possibile garantire che funzioni in ciascun singolo caso. Peraltro, nemmeno il farmaco convenzionale, che pure si è dimostrato efficace per molti, funziona in tutti i pazienti. - Se nell'ambito di uno studio randomizzato il paziente viene assegnato al farmaco convenzionale anziché al nuovo farmaco in sperimentazione, il paziente sarà deluso della mancata opportunità.



Parte quarta

Come si accede alle informazioni sugli studi clinici?

Nonostante i numerosi dibattiti, che hanno visto protagonisti anche i pazienti e le loro associazioni, e i significativi risultati raggiunti per quanto riguarda la trasparenza e la partecipazione alla progettazione e all'organizzazione degli studi clinici, purtroppo sussistono ancora complessi e rilevanti problemi in merito all'accesso alle informazioni, soprattutto per gli studi di fase 1.

Italia

Per sopperire alla mancanza di accessibilità di registri pubblici sui quali sia possibile trovare informazioni aggiornate sugli studi clinici da parte dei non addetti ai lavori, sono diverse le iniziative condotte a livello nazionale con lo scopo di creare dei motori di ricerca utili ai cittadini. Tra queste vanno sicuramente menzionate quelle dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e quella di **sperimentazioncliniche.it**, una testata giornalistica dedicata al mondo della ricerca clinica in Italia che si rivolge a pazienti, medici e aziende, sul cui sito è possibile effettuare una ricerca in italiano sulle principali banche dati di studi clinici del mondo.

Stati Uniti d'America

Negli USA il National Cancer Institute, in collaborazione con l'Autorità Competente Americana (Food and Drug Administration, FDA) ha istituito un **sito**, costantemente aggiornato, che costituisce una banca dati contenente



Piattaforma online dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica: www.studiclinici.aiom.it/studi-clinici/home/1,509,1.

sperimentazioncliniche.it

National Institutes of Health (USA): <http://clinicaltrials.gov>

informazioni sulle sperimentazioni cliniche in corso negli Stati Uniti e in altri paesi del mondo.

Nel data base sono contenute informazioni molto dettagliate delle sperimentazioni, come titolo, descrizione e programma delle sperimentazioni, malattia o condizione e trattamenti studiati, requisiti per la partecipazione, centri in cui è attivo lo studio, collegamento ad altre informazioni presenti su altri siti web. Ancora più importante, Clinicaltrials.gov contiene i risultati degli studi ormai conclusi.

L'obbligo di registrazioni delle sperimentazioni in questo data base sussiste unicamente per i promotori americani, tuttavia, negli ultimi anni anche molti studi ideati e condotti sul territorio nazionale, iniziano a comparire in tale database.

Europa

In Europa, il 31 gennaio 2022, praticamente in concomitanza con l'applicazione effettiva del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, è stato lanciato il CTIS, il portale europeo centralizzato accessibile a tutti, professionisti sanitari e pazienti, sul quale sono pubblicate le informazioni, inclusi i risultati, riguardanti tutti gli studi clinici attivi nell'Unione Europea, in un linguaggio comprensibile anche ai non addetti ai lavori.

La tutela della privacy

Gli studi clinici sono sottoposti a norme ben precise per quanto riguarda la tutela dei dati personali tanto che il Garante per la Protezione dei Dati Personali ha varato uno specifico documento dal titolo *Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito di sperimentazioni cliniche di medicinali* (Gazzetta Ufficiale n. 190 del 14.08.08), le quali prendono in considerazione una serie di aspetti (normativa applicabile, natura dei dati trattati, notificazione, titolarità dei trattamenti finalizzati alla speri-

mentazione, altri soggetti che intervengono nella sperimentazione dei farmaci, informativa ai pazienti, consenso al trattamento dei dati, esercizio dei diritti, trasferimento di dati all'estero, periodo di conservazione di dati e campioni biologici per ulteriori scopi di ricerca, custodia e sicurezza dei dati clinici).

Le *Linee guida* contengono, inoltre, un modello di riferimento per la manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali e per il foglio informativo che accompagna e integra il modello stesso.



La helpline di Aimag: un servizio che risponde in tempo reale alle domande dei malati di cancro e dei loro familiari, dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 19.00 - **tel. 06 4825107**, e-mail **info@aimac.it**.

Esempi di progressi nella terapia dei tumori ottenuti attraverso gli studi clinici

Gli studi clinici hanno consentito di compiere progressi importanti nello sviluppo di nuove terapie per la cura dei tumori. Grazie a essi, nuovi farmaci più efficaci, mirati e spesso meno tossici delle terapie precedentemente considerate lo standard sono stati identificati e hanno sostituito o implementato le precedenti terapie convenzionali, cambiando radicalmente le prospettive di cura di tumori solidi ed ematologici, e diventando l'attuale standard di cura convenzionale.

Ad esempio, le terapie a bersaglio molecolare hanno recentemente rivoluzionato il trattamento di alcune leucemie, delle neoplasie polmonari, dei tumori del rene, dei melanomi, e di numerosi altri tumori le cui cellule hanno 'bersagli' molecolari. Le probabilità di risposta a questi farmaci mirati sono molto elevate, poiché funzionano 'spegnendo un interruttore' importante per la sopravvivenza della cellula tumorale.

Tra esse, la terapia con BRAF-inibitori e MEK-inibitori in associazione ha ridotto il rischio di recidiva del melanoma dopo l'intervento chirurgico radicale e aumentato le possibilità di curare anche la malattia metastatica; la terapia con imatinib ha aumentato la possibilità di cura della leucemia mieloide cronica rispetto alla chemioterapia tradizionale, con minore tossicità; la terapia con inibitori di EGFR, al pari di altre terapie dirette contro altre alterazioni molecolari, ha aumentato drasticamente la probabilità di risposta al trattamento in alcuni casi di tumori polmonari quando è presente quel bersaglio specifico, mentre gli antiangiogenici orali (farmaci che vanno a contrastare la vascolarizzazione del tumore) hanno rivoluzionato il trattamento dei tumori del rene.

Un altro esempio di trattamenti sperimentati in studi clinici nell'ultimo decennio, che hanno aumentato significativamente le possibilità di guarigione e di cura dei tumori, è rappresentato dall'immunoterapia con inibitori dei **checkpoint immunitari**. Questi nuovi farmaci sono anticorpi che hanno

come bersaglio le cellule del sistema immunitario, aumentando le loro possibilità di tenere sotto controllo la malattia tumorale e anche di debellarla.

In alcune patologie tumorali, come il melanoma e più recentemente anche i tumori del rene e i tumori del polmone, l'immunoterapia si è dimostrata in grado di prevenire la recidiva dopo l'intervento chirurgico, aumentando così le probabilità di guarigione completa. Nel caso dei tumori polmonari, l'immunoterapia si è dimostrata efficace nel consolidare il risultato ottenuto con la chemio-radioterapia utilizzata nei casi di malattia non operabile, prolungandone l'efficacia nel tempo. Nei tumori della vescica in stadio avanzato, l'immunoterapia di mantenimento dopo risposta a chemioterapia ha aumentato la sopravvivenza dei pazienti rispetto alla sola chemioterapia.

Nel caso di molti tumori metastatici (rene, polmone, vescica, melanoma e altre neoplasie cutanee), l'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari ha consentito di ottenere risposte complete precedentemente rare con la terapia convenzionale, di prolungare significativamente la sopravvivenza, di migliorare la qualità di vita, con tollerabilità maggiore rispetto alla precedente terapia convenzionale, e di aumentare la durata della risposta e le possibilità di cura a lungo termine della malattia anche negli stadi più avanzati. Gli studi clinici hanno consentito anche di sperimentare l'associazione di due farmaci rispetto alle singole terapie, ottenendo in alcuni casi un incremento significativo dell'efficacia e dunque della sopravvivenza dei pazienti combinando farmaci diversi, ad esempio gli antiangiogenici orali con l'immunoterapia per i tumori del rene, o la chemioterapia associata all'immunoterapia per i tumori polmonari. Tutti questi avanzamenti nella cura dei tumori sono stati conseguiti mediante studi clinici, a cui i malati hanno aderito volontariamente.



Checkpoint immunitari: interazioni inibitorie fra la cellula tumorale e il sistema immunitario; i farmaci (immunoterapie) che le interrompono aumentano le probabilità che le cellule immunitarie aggrediscano il tumore.

I punti informativi

Sono attivi presso i principali centri di cura. Omogenei per approccio al paziente e attività, distribuiscono gratuitamente materiale informativo per i pazienti e i loro familiari e svolgono attività di ricerca per individuarne i nuovi bisogni. **Per i nomi e gli indirizzi dei singoli centri rivolgersi ad Aimac (06 4825107) oppure consultare il sito dell'associazione all'indirizzo www.aimac.it.**



La Collana del Girasole

- 1 Non so cosa dire
- 2 La chemioterapia
- 3 La radioterapia
- 4 Il cancro del colon retto
- 5 Il cancro della mammella
- 6 Il cancro della cervice
- 7 Il cancro del polmone
- 8 Il cancro della prostata
- 9 Il melanoma
- 10 La sessualità nel malato oncologico
- 11 I diritti del malato di cancro
- 12 Linfedema
- 13 La nutrizione nel malato oncologico
- 14 I trattamenti non convenzionali nel malato oncologico
- 15 La caduta dei capelli
- 16 Il cancro avanzato
- 17 Il linfoma di Hodgkin
- 18 I linfomi non Hodgkin
- 19 Il cancro dell'ovaio
- 20 Il cancro dello stomaco
- 21 Che cosa dico ai miei figli?
- 22 I tumori cerebrali
- 23 Il cancro del fegato
- 24 Il cancro del pancreas
- 25 La terapia del dolore
- 26 Il cancro del rene
- 27 La fatigue
- 28 Il cancro della tiroide
- 29 Gli studi clinici per il malato oncologico
- 30 Il mieloma multiplo
- 31 Madre dopo il cancro e preservazione della fertilità
- 32 Il mesotelioma
- 33 Il tumore negli anziani e il ruolo dei caregiver
- 34 Il cancro del testicolo
- 35 Il cancro muscolo-invasivo della vescica

Aimac pubblica anche:

Schede sui farmaci antitumorali

Forniscono informazioni di carattere generale sui singoli farmaci e prodotti antitumorali, illustrandone le modalità di somministrazione e gli effetti collaterali.

Schede sui tumori

Forniscono informazioni di carattere generale sulla diagnosi, stadiazione e terapia di singole patologie tumorali.

La Biblioteca del Girasole

- Adroterapia
- Electrochemioterapia - per il trattamento delle metastasi cutanee*
- I test molecolari in oncologia
- Il dolore neuropatico dopo il cancro **
- Il test del PSA
- La Medicina Oncologica Personalizzata: informazioni per il paziente
- La prevenzione dei tumori occupazionali: il Registro di Esposizione ad Agenti Cancerogeni e Mutageni
- La ricostruzione del seno: informarsi, capire, parlare
- La stomia nei tumori del colon-retto
- La termoablazione **
- La vita dopo il cancro**
- Laboratori malati di tumore: 10 consigli al datore di lavoro
- Le terapie immuno-oncologiche
- Oltre le nuvole*
- Padre dopo il cancro
- Quando il mio papà è tornato*
- Quando un figlio è malato**
- Radiologia interventistica
- Tumori rari - Come orientarsi

* disponibile solo online

** pubblicato da F.A.V.O. (www.favo.it) di cui Aimac è socio

Aimac è una Onlus iscritta nel Registro delle Associazioni di Volontariato della Regione Lazio. Offriamo gratuitamente i nostri servizi di informazione e counseling ai malati di cancro e ai loro cari.

Abbiamo bisogno anche del tuo aiuto e della tua partecipazione. Se questo libretto ti ha fornito informazioni utili, puoi aiutarci a produrne altri

- **iscrivendoti ad Aimac** (quota associativa € 30 per i soci ordinari, € 150 per i soci sostenitori)
- **donando un contributo libero mediante**
 - assegno non trasferibile intestato a Aimac
 - c/c postale n° 20301016 intestato a "Aimac – via Barberini, 11 – 00187 Roma".
IBAN: IT 33 B 07601 03200 000020301016
 - bonifico bancario intestato a Aimac, c/o Cassa di Risparmio di Ravenna
IBAN: IT 78 Y 06270 03200 CC0730081718
 - carta di credito o Paypal attraverso il sito www.aimac.it

Finito di stampare nel mese di aprile 2022
Progetto grafico e stampa: Mediateca S.r.l. I www.mediateca.cc
Impaginazione: Mariateresa Allocco - mariateresa.allocco@gmail.com



AIMaC è anche presente su



<http://forumtumore.aimac.it>



aimac

Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici

via Barberini 11 | 00187 Roma | tel +39 064825107 | fax +39 0642011216

www.aimac.it | info@aimac.it