

Studio clinico: quale confine tra “interventistico” e “osservazionale”?

A. Vestri

La ricerca biomedica è multidisciplinare e spesso utilizza approcci integrati che si servono di modelli sperimentali molto diversi e con funzioni complementari; poiché sia la Biologia che la Medicina sono scienze sperimentali, esse sono necessariamente basate sullo sviluppo e sull'utilizzo di modelli sperimentali.

La buona ricerca sperimentale è quella che utilizza i modelli più idonei e che ottiene risultati riproducibili e efficaci, sia da un punto di vista conoscitivo che applicativo. Una ricerca clinica è, quindi, basata su un esperimento che deve produrre informazioni scientifiche e come tale deve essere organizzato secondo i criteri del metodo sperimentale e possederne tutti i requisiti. Pertanto è importante conoscere bene le diverse tipologie dei disegni di studio, come e quando usarli, e il livello di validità scientifica che si può ottenere a seconda di quale disegno venga scelto, non tralasciando infine, l'etica della ricerca, in quanto tutti gli studi condotti sul genere umano si fondano sulla protezione dei diritti e della dignità dell'uomo; quest'ultimo aspetto viene sottolineato anche dal Regolamento 536/2014 (art.1): “Gli interessi dei soggetti dovrebbero sempre essere prioritari rispetto a tutti gli altri interessi”.

L'etica della ricerca prevede norme più stringenti rispetto all'etica medica, la ricerca viene distinta da altre attività, sulla base della seguente definizione: la ricerca scientifica si basa su un'ipotesi verificabile, deve condurre a conclusioni valide, deve portare allo sviluppo di conoscenze generalizzabili. La valutazione etica deve riguardare il disegno scientifico di uno studio, il cosiddetto “razionale”, valutandone gli obiettivi primari e secondari, i criteri di arruolamento, il rapporto rischio/ beneficio dei trattamenti sperimentali e l'impiego di risorse umane e strumentali alla luce dei principi di dignità dell'uomo, di beneficenza, di non maleficenza e di equità delle cure. È importante, quindi, verificare e controllare tutti gli aspetti della metodologia scientifica degli studi clinici che possano entrare in conflitto con i principi dell'etica della ricerca; questo compito viene svolto dal Comitato Etico.

Per quanto concerne le denominazioni degli studi clinici sussistono a tutt'oggi alcune ambiguità dovute alle diverse classificazioni, a seconda del contesto.

Nella metodologia epidemiologica clinica, intesa come l'applicazione dei metodi epidemiologici all'attività clinica, gli studi clinici vengono denominati secondo i metodi di ricerca utilizzati; si possono distinguere due grandi gruppi: osservazionali o sperimentali; gli studi osservazionali possono essere descrittivi o analitici e gli studi sperimentali comprendono gli studi clinici controllati randomizzati. Gli studi sperimentali sono condotti in condizioni controllate e implicano la manipolazione di una variabile indipendente (esposizione) per poterne determinare l'effetto sulla variabile dipendente (esito); negli studi osservazionali viene osservato il decorso naturale dei fenomeni i cambiamenti nelle

variabili vengono studiati in relazione ai cambiamenti di altre variabili, senza l'intervento del ricercatore.

Ulteriore complicazione nasce nel momento in cui si utilizza la dizione studio interventistico e non interventistico.

Nel corso degli anni in Italia per la denominazione degli studi clinici sono state recepite le indicazioni fornite dalla direttiva europea 2001/20/CE (decreto legislativo n. 211 del 2003) per la quale le sperimentazioni cliniche di tipo non interventistico sono anche definite studi osservazionali usando una denominazione propriamente epidemiologica.

Il DLgs citato recita: «Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale): Uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione al commercio».

L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per l'analisi.

Nella Determina AIFA del 2008 e DM 30 Aprile 2015 gli studi osservazionali sono distinti secondo la teoria epidemiologica in: studi di coorte prospettici/retrospettivi, studi caso-controllo, studi solo su casi (case cross-over e case series), studi trasversali, studi di appropriatezza, studi PASS – PAES. Le caratteristiche di uno studio osservazionale sono:

1. il farmaco deve essere prescritto all'interno delle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
2. la prescrizione del farmaco fa parte della normale pratica clinica;
3. la decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto nello studio;
4. le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente.

La Determina AIFA prescrive inizialmente che non venga applicata nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio per gli studi osservazionali, in seguito sono stati previsti questionari, interviste, esami ematochimici, il cui uso sia giustificato dal protocollo dello studio; mentre uno studio osservazionale secondo la teoria epidemiologica può prevedere diagnosi e monitoraggio al di fuori della pratica clinica assistenziale per l'ottenimento di dati scientifici.

Nel Regolamento (UE) N. 536/2014 viene riportato che è necessario chiarire l'attuale definizione di sperimentazione clinica, quale contenuta nella direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio. A tal fine, è opportuno definire in maniera più precisa il concetto di sperimentazione clinica introducendo quello più ampio di «studio clinico», di cui la sperimentazione clinica rappresenta una sottocategoria, che va definita sulla base di criteri specifici.

Questo approccio tiene debitamente conto degli orientamenti internazionali ed è conforme al diritto dell'Unione che disciplina i medicinali ed è basata sulla dicotomia tra «sperimentazione clinica» e «studio non interventistico». Nell'art 11 viene scritto che Il rischio per la sicurezza dei soggetti nell'ambito di una sperimentazione clinica è

principalmente imputabile a due fattori: il medicinale sperimentale e l'intervento. Molte sperimentazioni cliniche presentano però solo un rischio aggiuntivo minimo per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica.

Tali sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento sono spesso essenziali nella valutazione di trattamenti e diagnosi standard, e quindi nell'ottimizzazione dell'utilizzo dei medicinali, che a sua volta contribuisce ad assicurare un elevato livello di salute pubblica.

Tale tipologia di sperimentazioni cliniche dovrebbe essere soggetta a norme meno severe per quanto riguarda il monitoraggio, i requisiti applicabili al contenuto del fascicolo permanente e la tracciabilità dei medicinali sperimentali.

Al fine di garantire la sicurezza dei soggetti esse dovrebbero tuttavia essere soggette alla medesima procedura di domanda applicabile a qualunque altra sperimentazione clinica.

Il Regolamento (UE) N. 536/2014 riporta quindi le seguenti definizioni:

- a) «studio clinico»** qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:
- scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;
 - identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali;
 - oppure studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;

- b) «sperimentazione clinica»** uno studio clinico che soddisfa **una** delle seguenti condizioni:

- l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;
- la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o
- sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;

c) «sperimentazione clinica a basso livello di intervento» una sperimentazione clinica che soddisfa **tutte** le seguenti condizioni:

a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;

b) in base al protocollo della sperimentazione clinica,

1) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o

2) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e

3) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato.

Infine il regolamento all' Art.1 riporta: Il presente regolamento si applica a tutte le sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione. Esso non si applica agli studi non interventistici.

È evidente che queste definizioni non sono perfettamente sovrapponibili alla teoria epidemiologica, il termine sperimentazione clinica non indica necessariamente quello che la teoria epidemiologica classifica come studio sperimentale, controllato e randomizzato.

Lo studio interventistico non è sovrapponibile ad uno studio sperimentale e rimane ancora aperto il problema di definire quali siano le procedure diagnostiche che pongono solo rischi aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Determinazione AIFA 20 marzo 2008 "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci". GU Serie Generale n. 76 del 31-03-2008.
2. Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. GU Serie Generale n. 184 del 09-08-2003 - Suppl. Ordinario n.130.
3. Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 158/1, 27 maggio 2014. Edizione in lingua italiana.
4. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. New York: John Wiley & Sons, 1982.
5. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little Brown, 1986.
6. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology. The essential. Philadelphia: Lippincott, 2014.
7. Rosmini F, Ferrigno L. Aspetti etici della ricerca epidemiologica. Rapporti ISTISAN 2015; 15/44.

Prof.ssa Annarita Vestri, Professore ordinario di Statistica Medica - Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza: annarita.vestri@uniroma1.it