

Il ruolo del farmacologo nei Comitati Etici italiani

Indice

1. Premessa	3
2. Organizzazione e struttura dei Comitati Etici	4
3. Classificazione degli studi, eticità e scientificità	7
3.1 Studi sperimentali, osservazionali, farmacologici, non farmacologici	7
3.2 Definizione della sicurezza	9
3.3 Consenso Informato e informazioni ai pazienti	10
3.4 Emendamenti	10
3.5 Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (cosiddetto “uso compassionevole”)	10
4. Popolazioni speciali, farmacologia di genere, integratori	14
4.1 Popolazioni fragili o speciali	15
4.2 La rappresentanza di genere negli studi clinici	16
4.3 Integratori alimentari: disegno degli studi, informazione al paziente, problematiche di sicurezza	16
5. Studi clinici e innovazione	18
5.1 Terapie innovative	19
5.2 Applicazione dell’Intelligenza Artificiale negli studi clinici	19
5.3 Utilizzo di external comparator negli studi clinici	19
5.4 Studi clinici <i>in silico</i>	19

1. Premessa

I farmacologi, come tutte le altre figure presenti nei CE (e con questo termine intenderemo d'ora in poi CEN – Comitati Etici Nazionali, CET – Comitati Etici Territoriali e CEL – Comitati Etici Locali), contribuiscono alla valutazione complessiva di ogni protocollo discusso in riunione, intervenendo sia sugli aspetti scientifici che su quelli etici, ricordando sempre che la scientificità di uno studio è di per sé stessa un aspetto etico.

Peraltro, in linea con l'art. 2 del D.M. 8 febbraio 2013 e successivi e con il Regolamento UE n.536/2014, i farmacologi possiedono competenze specifiche per esprimere nel merito un parere su tutti gli studi, sperimentali e osservazionali, classificati come farmacologici e sottoposti alla valutazione dei CE. In particolare, il/la farmacologo/a esprime la sua opinione sul corretto inquadramento degli studi e sulla coerenza scientifica tra gli obiettivi dello studio e gli *endpoint* scelti, l'appropriatezza dei criteri di inclusione ed esclusione, considerando le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche del farmaco, nonché il suo profilo di sicurezza. Tale valutazione, che richiede anche una competenza specifica nell'interpretazione dei dati farmacologici sia preclinici che clinici, è di fondamentale importanza, viste le ripercussioni che questi parametri determinano non solo sugli aspetti strettamente clinico-farmacologici dell'IMPD (*Investigational Medicinal Product Dossier*), ma anche sul resto della documentazione richiesta insieme al protocollo, quali ad esempio le informazioni da fornire ai pazienti, soprattutto nella parte relativa al profilo di rischio del farmaco e alla polizza assicurativa.

Questo documento vuole rappresentare una base per la discussione ed è stato creato per essere emendato e migliorato. Volutamente non sono qui trattati gli studi clinici nelle loro differenti fasi che, secondo le norme vigenti, devono essere classificati *ex ante*, al momento dell'inizio dell'*iter* valutativo.

2. Organizzazione e struttura dei Comitati Etici

L'attuazione, da parte dell'Italia, del Regolamento UE 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano ha modificato in modo sostanziale l'assetto strutturale della valutazione degli studi clinici; sono ovviamente rimasti inalterati i principi etici e scientifici da seguire.

Il D.M. del 26 gennaio 2023, entrato in vigore il 7 giugno dello stesso anno, ha individuato e istituito i quaranta Comitati Etici Territoriali, secondo quanto previsto dalla Legge 11 gennaio 2018 n. 3 (cosiddetta legge Lorenzin). Va ricordato che il D.M. ha chiarito che i CET sono competenti in via esclusiva per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV sia per gli aspetti compresi nella parte II dell'art. 7 del Regolamento Europeo che, congiuntamente con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per la valutazione della parte I di cui all'art. 6 del medesimo regolamento.

Essi sono, altresì, competenti in via esclusiva per la valutazione delle indagini cliniche sui dispositivi medici e degli studi osservazionali farmacologici. Nel D.M. era previsto che le Regioni potessero mantenere operativi i comitati etici esistenti nel territorio di competenza denominandoli CEL. Questi ultimi svolgono funzioni diverse rispetto a quelle attribuite in via esclusiva ai CET e ai CEN. Nelle Regioni in cui non è stata prevista l'istituzione dei CEL, i CET hanno assunto anche le attività svolte dai CEL. Attualmente solo due Regioni hanno previsto il mantenimento di CEL: la Puglia, con due comitati, e la Sicilia con sei. Sebbene il quadro normativo che disciplina la ripartizione delle differenti competenze tra CET e CEL appaia poco dettagliato, in realtà le funzioni attribuite esclusivamente ai CEL sono chiaramente definite nei decreti regionali di riferimento e nel regolamento interno di ciascun CEL, ciò a beneficio di possibili conflitti e/o fraintendimenti tra i diversi comitati.

Certamente l'istituzione dei quaranta CET e degli otto CEL ha apportato un sostanziale cambiamento, considerando che in precedenza erano presenti novanta comitati etici in tutto il territorio nazionale. La drastica riduzione del numero di CET se da un lato ha dei risvolti positivi quali una maggiore omogeneità nelle valutazioni, tempi di risposta più rapidi e - grazie alla corretta e non scontata decisione di condividere la parte dei protocolli tra Autorità Competente e CET - una più agevole interazione con AIFA, dall'altro potrebbe avere comportato un aggravio di lavoro, in particolare nelle Regioni in cui è presente un solo CET. Da questo punto di vista appare positiva l'esperienza di alcune Regioni, quali Lazio, Veneto, Emilia Romagna, Toscana e Friuli Venezia Giulia, che hanno mantenuto o istituito Nuclei o Unità di Ricerca Clinica che supportano gli sperimentatori nella

presentazione diretta dei protocolli ai CET. Questi non solo giocano un ruolo rilevante nel monitoraggio della ricerca clinica, compito che i Comitati Etici non sempre riescono a svolgere in maniera adeguata, ma soprattutto permettono tempistiche adeguate di valutazione anche per i protocolli non inseriti nel portale unico europeo (*Clinical Trials Information System*). È infatti doveroso ricordare che la tempistica di valutazione degli studi sottoposti ai CE è condizionata principalmente da due fattori: il primo è rappresentato dalla qualità sia del protocollo di studio, che potrebbe beneficiare del supporto di un farmacologo già nella sua fase di stesura, sia della documentazione fornita a corredo della sottomissione dello studio da parte dello sperimentatore; il secondo è legato all'organizzazione interna ai CE, che richiede un adeguato numero di figure professionali sia nelle segreterie tecnico-scientifiche che tra i membri dei CE.

Anche questo aspetto dovrà essere affrontato dalle Autorità Competenti per garantire il buon funzionamento del sistema italiano di valutazione della ricerca clinica.

Altra rilevante novità è stata l'istituzione, con D.M. del 01/02/2022, dei CEN: quello per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate ("ATMP – *Advance Therapy Medicinal Product*"); quello per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico; quello per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale. I primi due hanno sede presso l'AIFA e il terzo presso l'Istituto Superiore di Sanità. I regolamenti dei tre CEN chiariscono bene i loro ambiti di competenza. Per quanto riguarda il CEN pediatrico ricordiamo che è competente per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano, le indagini cliniche sui dispositivi medici e gli studi osservazionali farmacologici, sia quando gli studi coinvolgono esclusivamente soggetti pediatrici, sia quando includono soggetti pediatrici e soggetti adulti. Va quindi posta particolare attenzione da parte dei CET, e in particolare in questo un ruolo rilevante deve averlo il farmacologo, nel decidere se studi osservazionali con soggetti pediatrici, sottomessi alla loro valutazione, siano o meno di tipo farmacologico; in quanto, se farmacologici, devono essere trasmessi al CEN pediatrico. In prima attuazione, in tutti e tre i CEN era presente un farmacologo; poiché al momento in cui scriviamo i CEN sono decaduti e non sono ancora stati nominati i nuovi componenti (per inciso questo sta comportando da alcuni mesi la loro inoperatività) non sappiamo se sarà ancora prevista la presenza di un farmacologo, anche se una scelta diversa sarebbe incomprensibile e nuocerebbe al buon funzionamento dei CEN (e forse andrebbe in contrasto con la normativa?).

Non va inoltre dimenticata l'istituzione del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (CCNCE), previsto dalla Legge Lorenzin del 2018. Recentemente ricostituito con il D.M. del 23

settembre 2024, anche in questo organismo è presente un farmacologo. Il CCNCE, a garanzia dell'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali, svolge importanti attività di coordinamento, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici demandate ai CET; ha anche la funzione di proporre al Ministero della Salute la soppressione, per inadempienza, di un CET.

Ricordiamo, infine, il potenziale coinvolgimento dei CET e dei farmacologi nei pareri sulle richieste di suicidio medicalmente assistito, la cui normativa, procedura e competenze, sono al momento oggetto di profonda discussione a livello nazionale e regionale.

3. Classificazione degli studi, eticità e scientificità

Executive Summary

*Nella classificazione degli studi il ruolo del **farmacologo** è cruciale per garantire una valutazione corretta per distinguere tra studi **osservazionali** e **sperimentali**, evitando che i primi vengano usati impropriamente per mascherare sperimentazioni cliniche nonché determinare se uno studio sperimentale è a **basso o alto livello di intervento**, con impatti diretti su obblighi assicurativi.*

*Il farmacologo è responsabile della valutazione della **sicurezza** in tutte le **fasi della sperimentazione** (I-IV), nonché **negli emendamenti** valutando i **rischi per i partecipanti** e le misure preventive adottate, la gestione e l'aggiornamento degli **eventi avversi** (AE, SAE, SUSAR) e il **rapporto rischio/beneficio** dello studio, anche in caso di eventi imprevisti.*

*Il farmacologo valuta la **qualità e comprensibilità** delle informazioni fornite nel **consenso informato** ai partecipanti, assicurandosi che i rischi siano spiegati in modo chiaro e non solo per fini legali e che le reazioni avverse più rilevanti siano evidenziate, con indicazioni su come riconoscerle e gestirle.*

*Il farmacologo partecipa in maniera attiva nelle procedure di accesso a farmaci non ancora autorizzati per specifiche patologie (D.M. 7 settembre 2017) per **uso terapeutico nominale** valutando farmacodinamica, farmacocinetica e safety del medicinale, evitando promesse premature e tutelando l'etica del processo.*

3.1 Studi sperimentali, osservazionali, farmacologici, non farmacologici

Per quanto attiene la classificazione degli studi, normalmente, questa viene effettuata in prima istanza dalla segreteria tecnico-scientifica del CE, che deve valutare la proposta di classificazione del promotore. È evidente che l'efficienza e la composizione stessa della segreteria, determinate dal numero di persone addette e dalla loro competenza ed esperienza, risulta elemento di grande rilievo. A tal proposito, vista la molteplicità di aspetti tecnici su cui il farmacologo è tenuto ad esprimersi, potrebbe essere necessario valutare un incremento di unità di farmacologi in aggiunta al numero di componenti già previsto per quei CE in cui il carico di lavoro è molto elevato.

Ad oggi, esistono differenze significative tra i diversi CET italiani, come evidenziato dal rapporto del CCNCE, ed è quindi, a maggior ragione, importante sottolineare la valutazione da parte dei farmacologi nel processo di classificazione degli studi.

Considerando che particolare attenzione deve essere prestata dai CE alla verifica che tutte le condizioni previste per classificare uno studio come osservazionale siano soddisfatte (vedi Linea Guida AIFA 2024), per evitare che tale approccio metodologico sia utilizzato dal promotore per mascherare proposte di studi riconducibili all'ambito delle vere e

proprie sperimentazioni cliniche, il parere del farmacologo, già a questo livello, risulta imprescindibile.

La recente linea guida dell'AIFA per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, rappresenta un punto di riferimento importante per la definizione di uno studio come osservazionale (allegato 1). Permangono, tuttavia, alcuni aspetti che possono portare a possibili interpretazioni discordanti tra i vari CE. Va sottolineato come problemi relativi alla classificazione vengano riscontrati da parte dei CE più frequentemente nelle valutazioni di studi osservazionali e sperimentali senza farmaco.

Studi farmacologici e non farmacologici

È necessario che l'inquadramento dello studio come farmacologico o non farmacologico sia corretto e condiviso. Questa classificazione ha particolare rilevanza in quanto determina se il CET agirà come Comitato Unico Nazionale (classificazione farmacologico), o come Comitato Locale (classificazione non farmacologico). Per la definizione di uno studio come farmacologico è necessario valutare gli obiettivi dello studio. In altre parole, la sola assunzione di farmaci non definisce lo studio come farmacologico. Dovrà essere posta attenzione alla declinazione degli *endpoint* primari e secondari, in quanto la sola assunzione di farmaci non oggetto di principale interesse dello studio clinico e assunti come terapia secondo pratica clinica da parte dei pazienti non determina necessariamente un'automatica classificazione dello studio come farmacologico, ma dovrà essere valutata la coerenza tra gli obiettivi dello studio e i relativi *endpoint*. Ne sia esempio uno studio in cui l'obiettivo è la valutazione dell'attività terapeutica di un determinato intervento motorio riabilitativo su pazienti cardiopatici in trattamento farmacologico.

Studi che coinvolgono registri

Anche gli studi che utilizzano dati derivanti da registri possono creare problemi di corretta classificazione. Elemento discriminante è la seguente affermazione: "la creazione di un registro per la raccolta di dati clinici e/o amministrativi non necessita di approvazione da parte di un Comitato Etico" (vedi linee guida AIFA). Infatti, questa tipologia di raccolta dati sistematica non ha un *endpoint* definito.

Se, invece, si utilizzano dati provenienti da registri con un preciso e determinato obiettivo di ricerca, è necessaria la valutazione del Comitato Etico. In tal caso, il CE dovrebbe respingere l'uso inappropriato del termine "registro", spesso inserito inopportuno nel titolo di studi di natura osservazione connotati dal perseguimento di obiettivi specifici.

Un caso complesso è rappresentato dai dati di *real life*. Il confine tra studio farmacologico, osservazionale o sperimentale, e dati ottenuti da registri certe volte, può essere labile e di non chiara interpretazione, portando anche ad opinioni contrastanti. Questo aspetto andrebbe approfondito perché in questi casi l'opinione del farmacologo potrebbe essere dirimente.

Classificazione di studio sperimentale a basso o alto livello di intervento

Sicuramente l'opinione del/della farmacologo/a su questa classificazione ha una specifica rilevanza in particolare per la definizione di uno studio sperimentale a basso livello di intervento. Questa classificazione impatta direttamente sulla decisione di stipulare o meno una polizza assicurativa "studio specifica". I farmacologi, per le loro competenze, possono giocare un ruolo determinante in questa valutazione ed avere una possibile uniformità di giudizio sarebbe un elemento importante.

NB. Gli studi osservazionali su farmaci utilizzati in indicazioni non autorizzate possono essere solo quelli retrospettivi e non quelli prospettici, che potrebbero eventualmente essere inquadrati come a basso livello d'intervento (vedi determina AIFA 8/8/2024 allegato 1).

3.2 Definizione della sicurezza

Particolarmente rilevante è il coinvolgimento del farmacologo per la definizione della sicurezza di una sperimentazione. Se pensiamo ad una sperimentazione di fase I, quando un nuovo farmaco viene usato per la prima volta sull'uomo, la figura del farmacologo è in grado di valutare complessivamente i risultati sulla tossicità (acuta, subacuta, cronica, riproduttiva, cancerogenesi, teratogenicità, ecc.) del farmaco ottenuti durante le sperimentazioni pre-cliniche, valutandone in modo specifico gli impatti clinici.

Infatti, compito del farmacologo, sulla base di quanto riportato nell'Investigator's Brochure, è quello di valutare i possibili rischi per i soggetti che verranno inclusi nelle sperimentazioni cliniche, esprimendo un parere sulle misure di prevenzione adottate per minimizzare i rischi, che devono essere coerenti con le risultanze degli studi pre-clinici. Ovviamente, la valutazione sulla *safety* dei farmaci dovrà sempre essere un compito

specifico del farmacologo anche per le sperimentazioni di fase II, III e IV. È da sottolineare come da tale valutazione derivi anche un corretto inquadramento e aggiornamento dei diversi eventi avversi (AE – Adverse Event, SAE – Serious Adverse Event e SUSAR – Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) cui dovrebbe seguire una rivalutazione dell'intero studio clinico in termini di rapporto rischio/beneficio cui è esposto il paziente e per il quale non sempre sono possibili significativi margini di intervento su un protocollo di studio precedentemente approvato insieme ai relativi consensi informati.

3.3 Consenso informato e informazioni ai pazienti

Altro specifico compito del farmacologo è quello di fornire il proprio parere sulla qualità, chiarezza e completezza dell'informazione, fornita ai soggetti partecipanti ad uno studio clinico, relativa ai possibili rischi derivanti dall'assunzione dei farmaci sperimentali. Il farmacologo dovrà valutare se sono fornite informazioni chiare e comprensibili sulle possibili reazioni avverse, così come sulle potenziali interazioni con altri farmaci e/o con alimenti e bevande. Spesso le informative contengono un lungo elenco di possibili reazioni avverse, che hanno più lo scopo di tutelare giuridicamente il promotore dello studio che non di rendere consapevole il partecipante allo studio dei possibili rischi. Il farmacologo dovrà indicare quali sono le reazioni avverse da mettere in maggiore evidenza, fornendo al contempo le indicazioni su come identificarle precocemente e su come gestirle.

3.4 Emendamenti

Infine, va ricordato il ruolo che il farmacologo deve avere nella valutazione degli emendamenti, sempre più numerosi da quando è in vigore il Regolamento Europeo. Gli emendamenti, infatti, portano spesso a cambiamenti nel dosaggio e nelle modalità di somministrazione del farmaco sperimentale, aspetti che sono di specifica competenza farmacologica. Così come gli emendamenti all'Investigator's Brochure con l'aggiunta di nuove informazioni di sicurezza che ancora una volta rientrano nella competenza del farmacologo.

3.5 Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (cosiddetto “uso compassionevole”)

Va ricordato che in Italia esistono diverse possibilità per un paziente di accedere ad un medicinale che non ha ancora ricevuto l'autorizzazione da AIFA all'immissione in commercio (AIC) per la patologia di cui è affetto. Tralasciando le altre possibilità, es. il ricorso alla legge 94/1998 (cosiddetta legge Di Bella), di seguito si descrive l'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, in quanto coinvolge direttamente i CET e CEL.

Il ruolo del farmacologo per tali usi può facilmente essere desunto dalla corretta dizione con cui vengono classificati: "Trattamenti non validati ad uso personale e non ripetitivo". È intuitivo che il ruolo del farmacologo per un trattamento non validato è essenziale e a volte anche dirimente.

I programmi di uso terapeutico sono notificati ad AIFA dall'azienda produttrice; successivamente il singolo caso viene valutato dal medico richiedente, dall'azienda per il rilascio del farmaco e dal CE.

È necessaria la valutazione del singolo paziente da parte del CE o, forse più correttamente, sarebbe opportuna anche una valutazione della solidità dei dati sperimentali su cui si fonda l'intero programma di "accesso precoce" (*Early Access Program*) cui, di frequente, fanno riferimento le richieste di uso terapeutico (vedi in seguito relativamente a "Programma di Uso Terapeutico"). Indicativamente, sembrerebbe utile assimilare questi casi agli studi di fase IIIb, dove una volta approvato il protocollo, e tutta la documentazione a corredo, l'arruolamento dei singoli pazienti è lasciata allo sperimentatore/medico. Tuttavia, in casi particolari (es. malattie rare) anche gli studi di fase II possono essere di supporto nella decisione finale.

In alcuni casi il supporto da parte delle Segreterie Tecnico-Scientifiche, per la valutazione della documentazione a corredo della domanda, è davvero essenziale e in molti casi potrebbe ridurre il carico di lavoro ai medici senza togliere nulla alla salvaguardia dei pazienti e riducendo i tempi di attesa per l'approvvigionamento del farmaco.

L'uso di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, (cosiddetto uso compassionevole, termine che giustamente il Comitato Nazionale di Bioetica sconsiglia di utilizzare per evidenti motivi) è regolato dal D.M. del 7 settembre 2017. Va richiesto per pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione

all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione. In base alla normativa vigente è prevista anche la possibilità di impiegare medicinali per i quali siano disponibili solo i risultati di studi clinici sperimentali di fase I, che ne abbiano documentato l'attività e la sicurezza.

Ricordiamo che per “uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” si intende la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica di:

- medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente;
- medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio per indicazioni diverse da quelle per cui è richiesta l'autorizzazione;
- medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale.

Esistono due tipologie di uso:

Programma di Uso Terapeutico (impiego del medicinale in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti i pazienti);

Uso Terapeutico Nominale (impiego del medicinale su base nominale per un singolo paziente, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico definito).

La modulistica che va presentata è reperibile nel sito dell'AIFA, unitamente alla lista dei programmi approvati da AIFA per uso terapeutico, ma l'assenza dalla lista aggiornata AIFA di un programma relativo al farmaco oggetto della richiesta non comporta *de facto* la sua non approvazione.

In ogni caso l'accesso al medicinale sperimentale prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale.

Come già ricordato, il compito del Comitato Etico è innanzitutto valutare se i dati sperimentali disponibili, per quanto preliminari, e le caratteristiche del farmaco (farmacodinamica, farmacocinetica, *safety*) permettano di esprimere un giudizio favorevole tenendo in considerazione il quadro clinico del paziente per cui è stata avanzata la richiesta nonché l'effettiva assenza di valide alternative terapeutiche. In

questa valutazione è evidente la rilevanza del parere del farmacologo per le sue specifiche competenze.

Aspetto di particolare criticità nella procedura di approvazione di un trattamento terapeutico non validato, ad uso personale, è quello relativo all'informazione del paziente. Purtroppo, non è infrequente che il medico proponga ad un paziente il ricorso ad un trattamento non validato prima ancora di avere acquisito la disponibilità dell'Azienda farmaceutica alla fornitura del medicinale e prima del parere del Comitato Etico. Questo potrebbe comportare per il paziente una profonda delusione nel caso di mancata fornitura del farmaco o di parere sfavorevole da parte del CE, talora oggetto di indebite pressioni da parte dei pazienti o dei familiari degli stessi. La proposta di utilizzo e l'acquisizione del consenso del paziente devono, per evidenti motivi etici, essere attuati solo alla fine del processo; preventivamente si potrebbe solo acquisire dal paziente un generico consenso di massima, in altre parole non proponendo subito l'utilizzo di uno specifico medicinale, ma affermando che verrà attuata una ricerca per verificare l'eventuale disponibilità di un trattamento sperimentale non validato.

Inoltre, è auspicabile che CET e CEL si impegnino in attività formative nei confronti dei medici, in particolare degli oncologi, operanti nei centri clinici di loro competenza territoriale, sulle procedure da seguire e sulla normativa che regola l'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica; così come è auspicabile una raccolta sistematica sulla provenienza delle richieste, sui medicinali richiesti, sulla percentuale di approvazioni e sugli esiti clinici ottenuti con i trattamenti autorizzati. Quest'ultimo dato può essere ottenuto attraverso una costante attività di monitoraggio anche a lungo termine.

Infine, va ricordato che le Regioni possono affidare a CET e CEL, ma più frequentemente a specifiche commissioni (regionali, di struttura sanitaria, di area vasta, ecc.) il compito di autorizzare, con spesa a carico del Sistema Sanitario, l'uso terapeutico dei farmaci Cnn già in commercio. Anche quest'attività di valutazione, pur avendo regole diverse tra le Regioni e caratteristiche molto differenti rispetto ai trattamenti terapeutici non validati, trattandosi infatti di medicinali già commercializzati, comporta comunque un'attenta analisi da parte dei valutatori, tra i quali sarebbe auspicabile sempre la presenza di almeno un farmacologo.

In ultimo ricordiamo che in casi eccezionali può essere autorizzato dal Ministero della Salute, previo parere favorevole del CET o CEL competente, l'uso di dispositivi medici privi di marcatura CE per singoli pazienti (DL 5 agosto 2022, n. 137). I principi ispiratori della valutazione di tale uso non differiscono nella sostanza da quelli per i medicinali.

4. Popolazioni speciali, farmacologia di genere, integratori

Executive Summary

*I farmacologi nei Comitati Etici svolgono un ruolo essenziale nella valutazione scientifica (disegno sperimentale e analisi statistica) ed etica dei protocolli di studio, con particolare attenzione alla distinzione tra **studi sperimentali e osservazionali**. Per studi che coinvolgono integratori alimentari, spesso oggetto di confusione normativa e scientifica, il farmacologo contribuisce a definire correttamente lo status dell'integratore nello studio, a richiedere l'inserimento nei consensi informati dei rischi di interazione, a valutare l'opportunità di includere o escludere l'uso di integratori nei criteri di eleggibilità.*

*Il farmacologo ha anche un ruolo importante nell'identificazione e tutela delle **popolazioni speciali o fragili** di maggiore rilevanza clinica quali: **pazienti affetti da malattie rare, pazienti oncologici, grandi anziani, pazienti pediatrici, pazienti obesi, pazienti psichiatrici**.*

*I farmacologi nei Comitati Etici ha un ruolo chiave nel promuovere **l'inclusione e l'analisi differenziata per genere** negli studi clinici, siano essi sperimentali o osservazionali.*

Come già emerso, i farmacologi presenti nei CE svolgono un ruolo chiave nella valutazione degli aspetti scientifici ed etici dei vari protocolli discussi in riunione, anche con un'analisi delle popolazioni incluse negli studi nonché della tipologia degli interventi farmacologici, con nutraceutici e dispositivi medici. Ciò al fine di valutare la correttezza degli approcci sperimentali, supportare la valutazione da parte del biostatistico del disegno di analisi statistica e, nella fattispecie, contribuire all'identificazione di popolazioni speciali e fragili che possano richiedere: a) analisi di sottopopolazione per variabili farmacodinamiche e/o farmacocinetiche; b) disegni ad hoc; c) attenzione per maggiori rischi di eventi avversi; d) modifiche sostanziali dei consensi informati o delle coperture assicurative.

In tale contesto, è fondamentale risolvere le possibili incertezze legate alla definizione di studio sperimentale e studio osservazionale (come già evidenziato precedentemente), anche in relazione agli studi che prevedono la somministrazione, primaria o secondaria, di integratori alimentari, dove è spesso riscontrata confusione nelle finalità d'uso e nella consapevolezza delle possibili interazioni con altri trattamenti e/o della tossicità.

Da questo punto di vista è necessario aprire una discussione che porti a soluzioni condivise, che permettano di superare le possibili differenze di impostazione tra i diversi CE, con un processo guidato dalla visione olistica e dalle competenze specifiche dei farmacologi.

Di seguito le aree tematiche principali su cui porre attenzione.

4.1 Popolazioni fragili o speciali

Devono essere considerate popolazioni fragili o speciali tutte le categorie di soggetti che non rientrano nei parametri di “omogeneità” normalmente previsti dagli studi clinici o che non garantiscono adeguate numerosità per avere un *sample size* in linea con le analisi statistiche standard sugli *endpoint* clinici. Il caso più evidente è quello delle malattie rare e ultra-rare. Infatti, gli studi clinici sperimentali su tali popolazioni richiedono fasi combinate e disegni *ad hoc*, considerando l'esiguo numero di pazienti disponibili. È quindi importante il ruolo del farmacologo dei CE nel valutare il corretto disegno di studio in base a linee guida o alla letteratura specifica, in modo da rendere scientificamente valido ed etico l'uso del farmaco sperimentale. Ad esempio, sarà opportuno valutare la possibilità ed eticità di avere un gruppo controllo, in relazione alla gravità della patologia e/o alla presenza di comparatori o standard di cura.

Più complessa, invece, è la definizione e inclusione di popolazioni fragili in studi di fase IV e di *real-life*, laddove il farmacologo avrà un ruolo fondamentale nell'identificare tali fragilità, evidenziando gli aspetti etici, le eventuali criticità nel rapporto efficacia/sicurezza, nonché motivando da un punto di vista farmacologico la necessità di attenzione a una corretta analisi statistica di sottopopolazione. Diverse sono le categorie di popolazioni fragili spesso scarsamente attenzionate durante gli studi sperimentali (e spesso escluse *a priori* in studi sperimentali di fase I-III), così come in studi osservazionali. Notoriamente, meritando particolare attenzione nel disegno di uno studio clinico e nell'analisi degli esiti di trattamento, rientrano in questa categoria:

- i grandi anziani, spesso poli-trattati per patologie concomitanti e quindi con elevato grado di fragilità e a maggior rischio di reazioni avverse;
- i pazienti pediatrici, popolazione per definizione orfana di trattamenti specifici e ad alta variabilità di risposta in relazione all'età;
- gli obesi, con evidenti problematiche legate ad alterazioni metaboliche, comorbidità e variabili farmacocinetiche.

Tuttavia, la fragilità può anche riguardare altre categorie di pazienti, quali i pazienti psichiatrici, che richiedono attenzione particolare, ad esempio in relazione ai consensi informati o alla compliance a un particolare trattamento farmacologico.

Il farmacologo dei CE avrà quindi un ruolo fondamentale nell'identificare e segnalare le fragilità che possono avere un impatto sull'esito dello studio o sulla sua eticità,

richiedendo specifiche modifiche o integrazioni del protocollo sperimentale nonché della corretta interpretazione dei *safety report*.

4.2 La rappresentanza di genere negli studi clinici

Anche in questo caso, il ruolo del farmacologo dei CE risulta fondamentale nel promuovere e sostenere l'attenzione alla farmacologia di genere negli studi in esame, siano essi sperimentali (sponsorizzati o indipendenti) od osservazionali. Troppo spesso si osserva ancora oggi una scarsa attenzione all'adeguato coinvolgimento del genere femminile negli studi presentati, oppure una non corretta analisi degli esiti clinici e della sicurezza dei trattamenti in relazione al genere. Ciò porta a sottovalutare le differenze di genere negli aspetti farmacodinamici e farmacocinetici, nonché nella diversa progressione di alcune patologie, esponendo poi le donne, in maniera poco etica e poco scientifica, a farmaci non efficaci se non addirittura dannosi. È, infatti, ben noto dai dati di farmacovigilanza la maggiore suscettibilità delle donne a reazioni avverse da diverse categorie di farmaci di ampio utilizzo.

Non va poi dimenticata l'importanza di studi clinici che tengano in conto la necessità di trattare donne in gravidanza (vedi vaccini) e/o la necessità di adeguare conseguentemente le polizze assicurative in relazione alla possibile esposizione in questa specifica condizione fisiologica.

Analogamente, altre condizioni di potenziale "fragilità" correlate al genere sono la menopausa (maggior rischio di co-morbidità e politerapie), la gravidanza e allattamento, nonché lo stato transgender o non binario.

Il farmacologo dei CE ha quindi un ruolo importante nell'evidenziare il rischio di risposte farmacologiche differenti in tali condizioni e richiedere un adeguamento dello studio e/o dei consensi informati.

4.3 Integratori alimentari: disegno degli studi, informazione al paziente, problematiche di sicurezza

Gli integratori alimentari sono definiti come (Direttiva 2002/46/CE attuata con DL 21 maggio 2004 n. 169): *"prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali vitamine, minerali ed altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva,*

aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre, estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”.

Conseguentemente, l'autorizzazione all'immissione in commercio di un integratore alimentare, pur dovendo osservare rigide norme per quanto riguarda la purezza e l'etichettatura (non deve menzionare possibili effetti terapeutici/preventivi), non richiede prove di efficacia e sicurezza in una specifica indicazione d'uso né dati di PK/PD.

Un preparato che ricada sotto la definizione di “integratore alimentare” è destinato a soggetti sani la cui dieta, per vari motivi, sia carente delle sostanze nutritive sopra menzionate. Tuttavia, è indubbio che in questi ultimi anni si stia osservando un aumento di protocolli presentati ai CE che riguardano studi clinici in popolazioni di pazienti (quindi, persone “non sane”) volti a dimostrare indicazioni (e dunque effetti) sulla salute, dette propriamente “*Health Claims*”, da apporre sulle etichette degli alimenti, compresi gli integratori. La valutazione di questi studi pone alcuni problemi, data anche la non chiara normativa in proposito e che da ampio spazio all'interpretazione (Ministero della Salute-Direzione Generale Igiene e Sicurezza degli Alimenti e Nutrizione-Ufficio 4 - revisione novembre 2018).

Un protocollo che intenda studiare l'effetto “terapeutico” di un integratore alimentare dovrebbe configurarsi, a tutti gli effetti, come studio sperimentale od osservazionale di tipo farmacologico, aspetto che risulta problematico proprio a causa delle incertezze normative e di linee guida in materia di integratori.

Va evidenziato che numerosi studi presentati ai Comitati Etici, vengono proposti come osservazionali non farmacologici, in quanto l'integratore viene di fatto considerato come una semplice integrazione alla normale alimentazione. Tuttavia, come già sopra detto, alcuni di questi studi prevedono di valutare esiti clinici in relazione all'uso o meno dell'integratore nella popolazione in esame, rendendo lo studio di fatto sperimentale e modificando lo status di integratore a quello di sostanza con “*claim*” terapeutico, con le problematiche prima descritte. Inoltre, nella maggior parte degli studi non è contemplata la possibile interazione tra gli integratori e le terapie farmacologiche in corso, sottovalutando il rischio di reazioni avverse e la fonte di variabilità introdotta nella valutazione degli *endpoint* primari e secondari del trattamento principale. Va quindi sottolineato il ruolo “educativo” del farmacologo nella corretta definizione di integratore alimentare nell'ambito delle attività del Comitato Etico, e la necessità di far riferimento a linee guida condivise alla luce delle più recenti evidenze scientifiche e della normativa in materia. In riferimento ai potenziali rischi di interazioni tra integratori e farmaci, spesso sottostimate, va, inoltre, valutata l'opportunità di inserire nei consensi informati tali rischi durante la partecipazione a uno studio sperimentale con farmaci, favorendo la pratica di

informare lo sperimentatore circa l'assunzione di un integratore durante il periodo della sperimentazione, nonché il possibile inserimento dell'uso di integratori come criterio di esclusione o di inclusione a seconda degli obiettivi dello studio e/o la presenza di conclamati deficit nutrizionali, in relazione alla patologia.

5. Studi clinici e innovazione

Executive summary

*L'evoluzione tecnologica nella ricerca clinica sta trasformando profondamente il lavoro dei Comitati Etici e il ruolo del farmacologo, che oggi deve essere considerato non solo esperto di farmacologia clinica, ma anche di **metodologia della ricerca** in ambiti innovativi come dispositivi medici, nutraceutici e integratori. L'applicazione dell'**Intelligenza Artificiale** (IA) introduce nuove sfide metodologiche ed etiche dove il farmacologo ha un ruolo cruciale nel definire una tassonomia condivisa degli studi e supportare gli altri membri del CE nella valutazione scientifica ed etica*

Sono a tutti evidenti le numerose novità tecnologiche che stanno emergendo anche nel settore della ricerca clinica che, inevitabilmente, impatteranno sulle valutazioni dei CE e stanno già coinvolgendo, e lo faranno sempre di più, la figura del farmacologo nell'ambito di queste analisi.

Questo perché ormai il ruolo del farmacologo, oltre agli *expertise* nell'ambito dei laboratori di Farmacologia Clinica, va considerato come esperto di ricerca clinica, mutuando quanto sviluppato nel settore della sperimentazione clinica dei medicinali in altri contesti di sviluppo clinico (dispositivi medici, nutraceutici e integratori).

Va premesso che, alla base del lavoro quotidiano del farmacologo nell'ambito del suo ruolo nei CE (anche se questo va esteso a tutti gli altri componenti) nella valutazione degli studi clinici, che devono rispondere in pieno ai requisiti di quesito clinico, scientificità, metodologia e disegno sperimentale, vi è il quesito scientifico proposto dai Promotori degli studi.

Appare dirimente, come esercizio preliminare, definire correttamente una tassonomia dei differenti studi, per permettere di rilevare in modo condiviso le possibili criticità che un farmacologo dovrà affrontare per trovare una possibile soluzione interpretativa in sede di discussione collegiale fornendo anche un supporto per gli altri membri dei Comitati di cui fa parte.

5.1 Terapie innovative

Parliamo, ad esempio, di Terapie Digitali (DTx), Terapia fagica, dispositivi indossabili, app di salute, ecc. Rappresentano nuovi approcci farmacologici che richiedono nuove modalità di analisi del profilo di efficacia e sicurezza dei trattamenti e che si discostano dai tradizionali metodi di analisi. Queste differenze possono spaziare dall'identificazione degli *endpoint* più appropriati per la loro valutazione (es. *digital endpoint*) alle modalità di produzione e dispensazione di tali terapie non ancora chiaramente disciplinate e che spesso si collocano a metà tra ricerca e pratica clinica.

5.2 Applicazione dell'Intelligenza Artificiale negli studi clinici

Questa disciplina è in crescente sviluppo, coinvolgendo diversi settori con impatti molteplici e non sempre prevedibili, vista la sua elevata versatilità. Da una parte, il suo impiego nella sperimentazione clinica impone riflessioni sull'inquadramento del disegno di studio, in quanto la possibilità di raccogliere dati per generarne altri e/o condizionare, in modo più o meno diretto, i trattamenti previsti nel protocollo, anche mediante un approccio basato su algoritmi e *machine learning*, potrebbe rappresentare un punto cruciale per identificare la natura dello studio di tipo osservazionale o interventistico. Dall'altra, la disponibilità di dati anonimi o pseudonimizzati implica una valutazione sulle ripercussioni etiche legate alla possibilità di ricondurre i risultati di efficacia e sicurezza ottenuti, talvolta inattesi, ai pazienti che hanno fornito quei dati, in un difficile rapporto con la tutela della *privacy*.

5.3 Utilizzo di *external comparator* negli studi clinici

Sono particolarmente utilizzati nell'ambito delle malattie rare laddove risulta davvero difficile, se non impossibile, eseguire studi con un gruppo di controllo di dimensioni statisticamente appropriate.

5.4 Studi clinici *in silico*

Rappresentano la possibilità di eseguire studi clinici "simulati" utilizzando computer (anche quantici) ad alte prestazioni. In molti casi questi studi hanno dei tempi di realizzazione molto rapidi e consentono di ottenere informazioni preliminari di

fondamentale importanza, soprattutto nella simulazione del comportamento del sito recettoriale a seguito di terapia farmacologica.

5.5 Utilizzo di *vendor* esterni per l'erogazione di servizi durante gli studi clinici

La recente Linea Guida AIFA (Agosto 2024) ha introdotto la figura del “*vendor*” esterno che, nelle nobili intenzioni, ha il ruolo di supportare lo svolgimento degli studi clinici andando a fornire una serie di servizi di difficile attivazione nell’ambito delle strutture ospedaliere. Sarà possibile, pertanto, individuare società che possano supportare l’attività di *data management*, *project management* oppure semplicemente portare il farmaco sperimentale a casa del paziente o accompagnare quest’ultimo alle visite programmate nella struttura sanitaria di riferimento.

Conclusioni

Il quadro normativo attuale evidenzia la necessità di garantire, all’interno dei Comitati Etici, una composizione multidisciplinare che fornisca valutazioni qualificate e a tutela dei pazienti in risposta a quesiti scientificamente validi e adeguati che possono essere rappresentati da un largo spettro di circostanze, che spaziano dalla proposta di protocolli clinici di studio alla richiesta di trattamenti non validati ad uso personale e non ripetitivo. Il farmacologo possiede tutte le competenze necessarie per tale scopo, soprattutto quando si tratta di analizzare il profilo di efficacia e sicurezza di trattamenti farmacologici, sia quelli tradizionali che quelli proposti in modalità sempre più innovative. In questo contesto, il farmacologo offre un contributo insostituibile grazie alle competenze in farmacocinetica, farmacodinamica, tossicologia, farmacovigilanza e metodologia della ricerca, che sono cruciali per garantire il rigore scientifico della ricerca clinica e per offrire i migliori trattamenti ai pazienti. La presenza del farmacologo nei Comitati Etici rafforza, quindi, la qualità, l’indipendenza e l’affidabilità dei loro delicati processi decisionali a tutela di tutti, compresi i pazienti più fragili e meno frequentemente inclusi nella sperimentazione farmacologica classica, ponendo sempre la massima attenzione alla loro sicurezza.