

# Valutazione dell'aderenza dei partecipanti durante gli studi clinici

## Che cos'è l'aderenza?

L'aderenza dei partecipanti (nota anche come compliance) è un elemento fondamentale di ogni studio clinico. Tuttavia, un partecipante a un particolare studio potrebbe non essere in grado di assumere il prodotto medicinale sperimentale (investigational medicinal product, IMP) nel modo richiesto. Se ciò accade, eventuali risultati raccolti da quel partecipante non sarebbero una valida valutazione del funzionamento di tale farmaco.

A volte il termine "aderenza" viene utilizzata invece di "compliance", ma entrambe le parole vogliono dire "il grado in cui i partecipanti seguono le istruzioni fornite loro per la partecipazione allo studio clinico".

A differenza della vita ordinaria, i partecipanti agli studi clinici spesso hanno bisogno di fare di più che assumere il farmaco nel modo in cui sono stati istruiti; potrebbero essere richiesto loro anche di:

- recarsi in visita presso l'ambulatorio in orari specifici al fine di essere sottoposto/a a esami;
- compilare dei moduli riguardanti il loro stato di salute nel periodo tra le visite in clinica;
- riportare eventuali effetti indesiderati da segnalare all'operatore sanitario.

Tutte queste attività sono di aiuto nel misurare l'aderenza dei partecipanti. Questo viene successivamente incluso nella relazione dello studio clinico.

Spesso un paziente deve ricordare molte cose durante la sua partecipazione a uno studio clinico. È importante che i partecipanti comprendano tutto quello che è stato loro richiesto e deve essere data loro l'opportunità di fare tutte le domande che desiderano.

## **Che cosa accade se i partecipanti non aderiscono alle istruzioni?**

Il numero di individui che devono prendere parte a uno studio clinico affinché sia possibile trarre conclusioni dai risultati è valutato mediante l'utilizzo di un calcolo conosciuto come "calcolo della potenza".

Una ulteriore importante considerazione da fare per determinare il numero adeguato di partecipanti è stimare quanti partecipanti allo studio saranno in grado di completare tutte le attività della sperimentazione.

Alcuni studi hanno mostrato che la percentuale dei partecipanti che possono essere considerati aderenti durante uno studio clinico per disturbi cronici durante il quale ricevono un trattamento va dal 43% al 78% (1). L'impatto dei partecipanti non aderenti al loro trattamento durante il programma di uno studio clinico è rilevante:

- I dati mancanti dei partecipanti che non hanno seguito tutte le visite programmate presso la clinica comportano l'impossibilità di svolgere una valutazione precisa sulla sicurezza e sull'efficacia dell'IMP. Alla fine questo può portare a risultati scarsi per i partecipanti trattati con lo stesso farmaco in futuro.
- Esiste anche un costo finanziario per gli sponsor dello studio clinico se i partecipanti non aderiscono al protocollo di studio. Se i partecipanti non rimangono nella sperimentazione o non sono in grado di completare tutte le sezioni richieste dello studio, lo sponsor può

dover arruolare di conseguenza dei partecipanti supplementari per garantire che l'IMP sia valutato accuratamente.

## **In che modo è valutata l'aderenza negli studi clinici?**

Vi sono molti diversi modi per misurare l'aderenza di un partecipante al protocollo di uno studio clinico. Di seguito sono descritti differenti metodi per la valutazione dell'aderenza.

### **Diari del paziente**

Possono trattarsi di registri in formato cartaceo o elettronico e sono progettati per registrare tutte le informazioni necessarie relative ai partecipanti durante uno studio clinico, come l'ora in cui hanno assunto il loro farmaco e come si sono sentiti in diversi momenti della giornata.

**I diari cartacei** sono stati utilizzati tradizionalmente e sono di solito facile da tenere. Tuttavia, i partecipanti possono dimenticare di compilarlo su base quotidiana (2) e serve tempo al personale dello studio clinico trasferire tutti i dati presenti nei diari in forma elettronica affinché siano misurati.

**I diari elettronici** sono preferiti da molti sponsor, poiché sono in grado di registrare in modo accurato l'ora e la data in cui è stato immesso un dato e quindi di fornire una fonte di informazioni più affidabile. Si tratta di un metodo per impedire che i partecipanti compilino il loro diario poco prima di una visita in clinica invece che nella maniera prescritta (3).

## **Osservazione diretta**

Ciò comporta che i partecipanti siano osservati nell'assunzione del loro IMP o mentre sono sottoposti a particolari valutazioni che fanno parte dello studio clinico. Tale metodo ha il vantaggio di garantire che i partecipanti svolgano le attività richieste. Tuttavia, è una procedura che richiede molto tempo sia al partecipante che al personale dello studio. È utilizzato principalmente quando l'IMP deve essere somministrato dal personale medico, ad es. tramite iniezione o infusione (flebo)

## **Conteggio delle compresse**

Questo metodo comporta che i partecipanti ricevano più compresse in ciascuna visita clinica rispetto al numero richiesto. Ai partecipanti viene quindi chiesto di restituire qualsiasi compressa non utilizzata in occasione della visita clinica successiva. Il medico clinico calcola poi l'aderenza del partecipante sulla base del numero di compresse che vengono restituite. Si tratta di un metodo abbastanza semplice di ricavare l'aderenza, ma molti studi hanno dimostrato che può essere molto inaffidabile (4).

## **Misura dei livelli del farmaco nel sangue e nelle urine**

Per alcuni studi è cruciale che il livello dell'IMP individuato nel sangue o nelle urine sia attentamente monitorato. Questo processo può essere utilizzato per valutare l'aderenza in alcuni studi clinici. Tuttavia, bisogna notare che il modo in cui il farmaco viene scomposto dall'organismo differisce da partecipante a partecipante.

## **Imballaggio intelligente e pillole**

# intelligenti

L'**imballaggio intelligente** può essere utilizzato per aiutare il processo individuando quando il farmaco viene rimosso dall'imballaggio. I dati possono essere quindi scaricati durante una visita clinica o essere inviati a un computer centrale in tempo reale.

Le **pillole intelligenti** contengono microchip che comunicano con un cerotto presente sul corpo del partecipante quando viene ingerita una pillola. Questo sistema fornisce informazioni sul momento in cui il farmaco è stato assunto. Il cerotto è in grado di registrare delle misure come quella della frequenza cardiaca e dell'angolo in cui trova il corpo (se il partecipante si trovava in posizione eretta o supina) nel momento dell'assunzione del medicinale. Le informazioni vengono quindi trasmesse tramite telefono a un computer centrale.

## Riferimenti bibliografici

1. Osterberg L, Blaschke T. *N Engl J Med.* 2005;353:487–97).
2. Stone AA, et al. *BMJ* 2002;324:1193–1194  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC111114/pdf/1193.pdf>
3. Patient-Reported Outcome Measures. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2009.
4. Rudd P, et al. *Am J Hypertens* 1988; 1(3 Pt 1):309–312.