

CONTRACCEZIONE ORMONALE MASCHILE

Sino ad oggi notevoli sforzi sono stati compiuti nello studio e sviluppo di contraccettivi femminili, ma non altrettanti nel campo della contraccezione maschile. Le più recenti statistiche dimostrano invece che un numero sempre crescente di uomini desidererebbe partecipare attivamente alla pianificazione familiare e condividere con la propria partner rischi e vantaggi della contraccezione. Gli unici contraccettivi maschili oggi disponibili sono i condoms, il coito interrotto ed in alcuni paesi la vasectomia. I condoms ed il coito interrotto hanno percentuali di insuccesso che variano a seconda che vengano usati più o meno correttamente, ma che sono comunque piuttosto alte. La vasectomia ha il problema di essere un metodo praticamente irreversibile. E' quindi evidente quanto, a tutt'oggi, sia difficile per l'uomo scegliere un contraccettivo che garantisca reversibilità, efficacia e sicurezza.

Un contraccettivo ormonale maschile avrebbe il vantaggio di associare la sicurezza con l'efficacia e la reversibilità. Sino ad ora non esiste un contraccettivo ormonale maschile con tali caratteristiche. Vari studi sono comunque già stati condotti in tutto il mondo ed i risultati sono stati soddisfacenti e possiamo a ragione ritenere di essere sufficientemente vicini allo sviluppo di un contraccettivo ormonale con le caratteristiche suddette. In questi studi non sono stati riscontrati effetti collaterali nocivi alla salute.

Nell'anno 1994 nella nostra Clinica abbiamo iniziato uno studio in cui abbiamo utilizzato l'associazione di un progestinico e di testosterone per sopprimere la fertilità nell'uomo. I risultati riportati in questo studio hanno dimostrato che questa associazione ormonale è altamente efficace nella soppressione della fertilità. Tutti i soggetti sono infatti divenuti azoospermici (assenza di spermatozoi nell'ejaculato); in tutti i soggetti cioè la fertilità è stata soppressa. Non sono state osservate variazioni dei parametri metabolici e comportamentali, né della funzione sessuale. Dopo la sospensione dell'assunzione del contraccettivo, la spermatogenesi è tornata ai livelli di pre trattamento e, in seguito, questi stessi uomini, hanno generato bambini nati sani ed in buona salute. Questi risultati sono molto promettenti in quanto dimostrano, per la prima volta nell'uomo, la possibilità di una contraccezione ormonale efficace, sicura e reversibile.

**PER CHI FOSSE INTERESSATO A PARTECIPARE ALLA
SPERIMENTAZIONE ALLEGHIAMO QUI DI SEGUITO UN OPUSCOLO
INFORMATIVO. PER ULTERIORI INFORMAZIONI CHIAMARE IL
051/6363716 dalle ore 9:00 alle ore 17:00, dal Lunedì al Giovedì.**

**Opuscolo Informativo e Consenso Informato alla partecipazione volontaria
ad uno studio clinico:
" NET-EN più TU per la Contraccezione Maschile" (Progetto n° 303923)**

Caro volontario

Lei ha espresso il suo interesse a partecipare ad uno studio clinico sulla contraccezione ormonale maschile, in cui saranno utilizzati una nuova formulazione iniettabile a lunga azione dell'ormone sessuale maschile, testosterone undecanoato che sarà somministrato in combinazione con il progestinico noretisterone enantato o con il placebo (preparato inattivo). Questo studio è condotto dalla Dott.ssa M.C. Meriggiola I Clinica Ostetrica e Ginecologica, Ospedale S. Orsola, Università degli Studi di Bologna in collaborazione con la casa farmaceutica Jenapharm/Schering GmbH & Co. KG, Jena, Germany e con l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi e dal Comitato Etico del WHO/HRP.

Data _____

Firma _____

Scopo dello studio

Studio clinico

Scopo di questo studio è stabilire l'efficacia nella soppressione della conta spermatica, sicurezza e accettabilità di questi trattamenti in uomini normali. Questo significa che lei continuerà ad eiaculare ma, se il trattamento è efficace, durante la somministrazione ormonale il suo eiaculato non conterrà spermatozoi.

In questo studio determineremo il grado di soppressione della produzione di spermatozoi ottenibile con questa combinazione ormonale ed il tempo necessario, dopo la sospensione del trattamento, affinché i testicoli riacquistino la normale funzionalità.

I risultati di questo studio forniranno informazioni importanti sull'efficacia di questa combinazione ormonale nel ridurre il numero di spermatozoi. Queste informazioni saranno utilizzate per lo sviluppo e la valutazione di nuovi contraccettivi ormonali maschili. In questo studio non verrà valutata direttamente la capacità contraccettiva di questo regime ormonale. Lei è quindi invitato ad utilizzare un efficace contraccettivo per l'intera durata dello studio. Deve essere chiaro che l'efficacia contraccettiva (inibizione della fertilità) dei composti utilizzati in questo studio sarà oggetto di studi futuri. **Dunque la partecipazione a questo studio non assicura un affidabile effetto contraccettivo.** Non riceverà nessun beneficio diretto dalla partecipazione allo studio.

Condizione dello studio

Lo studio prevede un periodo di controllo, un periodo di trattamento ed un periodo di recupero. Durante il periodo di Controllo, prima dell'inizio del trattamento, saranno effettuati 3 esami preliminari per attestare la sua idoneità a partecipare allo studio in relazione ai criteri di selezione previsti dallo studio stesso. Dopo il periodo di Controllo sarà assegnato in maniera casuale a ricevere per un periodo di 48 settimane uno dei seguenti trattamenti:

Gruppo 1: NET-EN 200 mg ogni 6 settimane più TU 1000 mg ogni 6 settimane per 12 settimane seguito da NET-EN 200 mg ogni 12 settimane + TU 1000 mg ogni 12 settimane per 36 settimane (n=10)

Gruppo 2: NET-EN 200 mg ogni 6 settimane più TU 1000 mg ogni 6 settimane per 12 settimane seguito dal PLACEBO ogni 12 settimane + TU 1000 mg ogni 12 settimane per 36 settimane (n=10)

Gruppo 3: NET-EN 200 mg ogni 8 settimane più TU 1000 mg ogni 8 settimane per 48 settimane (n=10)

Gruppo 4: NET-EN 200 mg ogni 12 settimane più TU 1000 mg ogni 12 settimane per 48 settimane (n=10)

Gruppo 5: PLACEBO ogni 6 settimane per 12 settimane seguito dal PLACEBO ogni 12 settimane per 36 settimane (n=10)

Gruppo 6: Nessun trattamento (n=40)

Se sarà assegnato al Gruppo 6, non le sarà fatta alcuna iniezione e non dovrà fornire liquido seminale o sangue per le analisi. Le sarà richiesto di venire in clinica ad orari prestabiliti per completare questionari e per riceverne altri che dovrà completare a casa (vedere di seguito per ulteriori dettagli). Le verrà inoltre chiesto di sottoporsi a tre ecografie prostatiche, eseguite per via transrettale secondo il protocollo qui di seguito descritto.

Se sarà assegnato ai Gruppi da 1 a 5, TU e NET-EN, TU e placebo (preparato inattivo), o placebo Le verranno fatte delle iniezioni intramuscolari (due iniezioni: una in ogni gluteo).

Lei non sarà a conoscenza di quale trattamento Le verrà somministrato. Se perderà anche solo una iniezione o uno degli esami descritti di seguito, Le sarà chiesto di lasciare lo studio.

Tre esami del liquido seminale saranno effettuati nel periodo di Controllo. Un esame del liquido seminale verrà poi effettuato ogni 2 settimane fino alla fine dell'assunzione ormonale. A questo scopo si richiede la sua disponibilità a fornire campioni di liquido seminale consapevole del fatto che dovrà garantire che ciascuno di essi sia preceduto da un periodo di astinenza da eiaculazione o rapporti fra i 2 ed i 7 giorni (non meno di due, non più di sette) al fine di evitare una valutazione non corretta dei campioni. Durante il periodo di trattamento (48 settimane), sarà sottoposto a visite mediche ad intervalli di 6, 8 o 12 settimane (in accordo con il gruppo di trattamento). In queste occasioni si richiede inoltre la sua disponibilità per prelievi di sangue (rispettando un digiuno di almeno 10 ore); le verranno prelevati 50 ml di sangue, circa, ogni volta, per un totale alla fine dello studio di 500/580 ml (in accordo con il gruppo di trattamento). Durante ogni visita sarà sottoposto al controllo del peso corporeo, della pressione arteriosa, del battito cardiaco e degli organi genitali esterni (visita andrologica). Ogni visita durerà circa 45 minuti.

Dovrà inoltre sottoporsi a controlli ecografici della prostata, durante la fase di controllo, alla fine del periodo di trattamento (settimana 48) ed alla fine dello studio. L' ecografia prostatica consiste nell' introduzione, ad una profondità di circa 3 cm, nel canale rettale, di una sonda di circa 2 cm di diametro. Prima dell' inserzione, la sonda verrà coperta con una guaina di plastica lubrificata. Le sarà richiesto di evacuare l' intestino nelle 12 ore precedenti l'esame. L' esame durerà circa 5 minuti. Non è doloroso, ma può essere fastidioso.

Le verranno inoltre eseguite analisi impedenziometriche all'inizio dello studio, alla settimana 12/16 e 48 di trattamento ed alla fine del periodo di recupero. Scopo di questi esami è valutare il contenuto di acqua totale, massa grassa e massa magra in percentuale, del peso corporeo.

Il ricercatore che conduce lo studio, ad ogni visita, porrà domande riguardo ogni possibile malattia, disturbo o qualsiasi problema sul suo stato di salute in generale. Le verrà richiesto di prendere nota a casa circa qualsiasi malattia, disordine o eventuali farmaci (inizio/fine della malattia o della assunzione di farmaci, dose giornaliera ecc.) per garantire risposte corrette alle domande del ricercatore. E' invitato a consultare il ricercatore responsabile dello studio se non si sentirà bene o se avvertirà qualche sintomo o disturbo tra una visita e l'altra, specialmente in caso di fastidi nel sito di iniezione (gonfiore, arrossamento e/o dolore).

Dopo la fine del periodo di trattamento, seguirà un periodo di recupero che durerà finché la conta spermatica non avrà raggiunto i livelli di pretrattamento. In questa fase Lei continuerà a fornire campioni di liquido seminale ogni 2 settimane e si sottoporrà a visite e prelievi di sangue ogni 6, 12 e 18 settimane dopo la sospensione del trattamento. Ci si aspetta che la fase di recupero duri 18 settimane, sebbene alcuni soggetti potrebbero richiedere tempi più lunghi, 6-8 mesi, per ritornare ai livelli di pre-trattamento.

Studio Accettabilità

La componente di accettabilità di questo studio intende raccogliere informazioni sui seguenti argomenti:

1. Profilo socio-demografico dei partecipanti.
2. Fattori che motivano la partecipazione allo studio.
3. Storia contraccettiva dei partecipanti.
4. Atteggiamento dei partecipanti riguardo la contraccezione.
5. Effetti collaterali, se ve ne sono, sperimentati dai soggetti durante lo studio e che possono essere attribuiti al trattamento.

Data _____

Firma _____

6. Cambiamenti, se ve ne sono, a livello energetico, nell'attività fisica, aggressività e umore durante lo studio e cambiamenti percepiti dalla eventuale partner.
7. Cambiamenti, se ci sono, nella funzione sessuale durante lo studio e percepiti dalla eventuale partner.
8. Vantaggi/svantaggi percepiti dall'uso del metodo contraccettivo utilizzato come prototipo nello studio.
9. Potenziale utilizzo di un metodo contraccettivo simile se questo fosse in commercio.

Questi dati verranno dedotti dalle risposte che lei fornirà ad una serie di questionari. Questi questionari che Le verrà chiesto di compilare resteranno anonimi. Le verrà richiesto di fornire informazioni socio-demografiche. Le informazioni ottenute ci aiuteranno a capire le caratteristiche degli uomini che hanno volontariamente deciso di aderire allo studio.

Tutti gli uomini idonei allo studio e che verranno assegnati a uno dei 6 gruppi indicati completeranno i seguenti questionari nei tempi indicati.

Controllo, trattamento e periodo di recupero post-trattamento valutazione dell'umore e comportamento: Per i soggetti che verranno inclusi nello studio, questi questionari devono essere completati la prima visita di trattamento, durante ogni visita in cui viene fatta l'iniezione e nella fase di recupero nelle settimane 6, 12 e 18. Per i soggetti assegnati al gruppo di controllo di non trattamento, i questionari dovranno essere completati durante la fase di controllo, alla settimana 6, 12, 24, 36, e 48 della fase di trattamento e alla settimana 12 della fase di recupero dopo la fine del trattamento.

Valutazione settimanale dell'umore e del comportamento: Il diario settimanale deve essere compilato una volta a settimana partendo da 4 o 6 settimane prima della visita di controllo e finendo alla settimana 18 della fase di recupero.

Valutazione alla fine del trattamento: Questo questionario deve essere compilato alla settimana 18 del periodo di recupero o nel momento in cui il trattamento viene completato.

Le sarà data la possibilità di visionare tutti i questionari che useremo nello studio.

Rischi possibili

I rischi possibili includono gli effetti collaterali che possono comparire dopo un prelievo di sangue e una iniezione, quali infiammazione, ematoma (livido), ascessi (accumulo di pus) e irritazione di un nervo. Comunque, la probabilità che questi eventi compaiano è molto bassa. Non sono stati osservati effetti collaterali dovuti all' uso di testosterone undecanoato iniettabile e noretisterone enantato assunto attraverso iniezioni in alcuno degli studi precedenti. Il noretisterone enantato è in commercio dal 1970 e da allora è stato utilizzato da milioni di donne. L' esperienza clinica non ha evidenziato alcun effetto negativo indotto da questo ormone utilizzato ai dosaggi raccomandati. Il NET-EN è stato utilizzato nell'uomo solo in uno studio dove veniva iniettato in combinazione con il Testosterone Undecanoato e non è stato riportato nessun effetto collaterale. Noi valuteremo l'eventuale presenza di effetti collaterali attraverso gli esami del sangue che verranno eseguiti e attraverso la valutazione dei questionari che le verrà richiesto di compilare.

Il testosterone undecanoato è una nuova formulazione di un estere del testosterone che sta per essere immesso sul mercato. L' esperienza clinica ha dimostrato che l' iniezione di questo composto può causare un effetto irritativo locale che può durare 7-10 giorni. Molti anni di esperienza con l' utilizzo di esteri del testosterone non hanno evidenziato alcun effetto negativo sull' uomo. L' inibizione temporanea della spermatogenesi dopo la somministrazione

di testosterone o della combinazione di testosterone più un progestinico non comporta alcun danno alle cellule germinali che possa ridurre la fertilità futura o provocare danni alla progenie.

Se pratica sport a livello agonistico potrebbe essere squalificato, poiché potrebbe risultare positivo in seguito all'uso di steroidi.

Aspetti etici e legali, assicurazione.

Questo studio sarà realizzato in conformità alla dichiarazione di Helsinki nella versione revisionata del 1996 e alle linee guida della Comunità Europea sulla sperimentazione dei farmaci nell' uomo. Un Comitato Etico indipendente, dopo aver esaminato il protocollo di studio, ha certificato con una dichiarazione scritta che non ci sono obiezioni etiche allo svolgimento del presente studio così come pianificato.

Per cortesia legga questo Opuscolo Informativo attentamente. Chieda al ricercatore responsabile dello studio di chiarirle ogni ulteriore dubbio. Conservi una copia dell' opuscolo. Nel caso in cui dovessero registrarsi danni alla salute legati alla sua partecipazione allo studio, o in conseguenza di esso, abbiamo stipulato una assicurazione in conformità alla Medicines Act per tutti i soggetti partecipanti allo studio. Lei è assicurato con:

GERLING-KONZERN
Allgemeine Versicherungs AG
Rappresentanza Generale per l'Italia
Via Andrea Appiani 12-20121 Milano
Telefono 02- 62522269
(Assicurazione No.: 63/104195/01)

La sua copertura assicurativa sarà garantita solo se seguirà tutte le istruzioni che il ricercatore le avrà dato e non verrà meno a nessuno degli impegni citati nell' Opuscolo Informativo. Il ricercatore sarà disponibile per consigliarla su ogni altro trattamento medico di cui potrà avere bisogno durante il periodo di trattamento, spiegandole le possibili interazioni con gli ormoni che sta assumendo. Quindi le si consiglia di consultare sempre il ricercatore - eccetto che in caso di emergenza - prima di assumere qualsiasi farmaco o in seguito all'assunzione di qualsiasi farmaco in caso di emergenza. Le è anche richiesto di informare immediatamente il ricercatore circa danni riportati alla salute che potrebbero essere connessi allo studio. **E' esclusa dalla copertura assicurativa qualsiasi malattia di origine genetica, danno alla salute o peggioramenti di disordini preesistenti che si sarebbero presentati o che continuerebbero indipendentemente dalla sua partecipazione allo studio.**

Rimborso spese

Le verrà dato un rimborso spese forfettario per gli spostamenti e il tempo perso per partecipare allo studio. Il rimborso sarà di £ 2.600.000 al lordo delle trattenute di legge se appartiene ai Gruppi da 1 a 5. Se appartiene al Gruppo 6 le verrà dato un rimborso di £ 1.000.000 al lordo delle trattenute di legge. Riceverà il compenso solo in seguito al completamento dello studio (fine periodo di recupero).

Privacy

Saranno osservate le leggi relative alla protezione dei dati personali. Per questo le sarà attribuito un numero seguito dalle sue iniziali, che comparirà su tutta la sua documentazione clinica. Il Consenso Informato da lei firmato sarà conservato dal ricercatore per eventuali controlli da parte delle autorità governative. Gli organismi di controllo locale hanno controllato i dati di questo studio e ne hanno approvata l' esecuzione. Uno staff di persone

Data _____

Firma _____

(OMS, Jenapharm/Schering e Organi di controllo locali) ha la facoltà di venire a controllare la corretta esecuzione dello studio.

I dati sulla salute raccolti nel corso dello studio potranno essere resi noti in forma anonima al OMS, al consiglio supervisore competente, alle autorità straniere, così come alla Jenapharm/Schering in conformità alla legislazione del Medicines Act. L'attuale Medicines Act esige la verifica della corretta esecuzione dello studio, allo scopo di assicurare e documentare la corretta registrazione dei risultati e il rispetto delle norme legali. Questo può richiedere che uno staff autorizzato dal OMS o dalla Jenapharm/Schering, o una commissione a pagamento possano ispezionare i file dei pazienti. Queste regole devono essere ugualmente applicate se un'ispezione verrà fatta da membri delle competenti autorità governative di supervisione. Le persone incaricate di effettuare questi controlli sono in ogni caso obbligati al segreto professionale e non potranno raccogliere nessun dato personale. Le assicuriamo che tutti i suoi dati personali saranno trattati in modo assolutamente confidenziale e non diverranno di dominio pubblico.

Le assicuriamo, inoltre, che il liquido seminale e il sangue saranno utilizzati solo per perseguire gli scopi dello studio.

Interruzione prematura dello studio

La sua partecipazione a questo studio clinico è volontaria. Ha diritto, in qualunque momento decida, di revocare il suo consenso a partecipare allo studio, rinunciando in tal modo al compenso previsto per il completamento dello studio stesso. Inoltre la sua partecipazione allo studio può essere sospesa dal ricercatore nel caso in cui compaiano reazioni indesiderate o se i farmaci non dovessero essere stati assunti correttamente.

Numeri utili da contattare

☎ 051-6363716 ore 9.00- 17.00 Lun-Gio

Data _____

Firma _____

CONSENSO INFORMATO alla partecipazione ad uno studio clinico

Io, _____ nato a _____ il _____ mi è stato chiesto di partecipare ad una ricerca clinica intitolata: **NET-EN più TU per la contraccezione maschile**, e all'annesso studio sulla componente di accettabilità: **Valutazione dell'accettabilità, del comportamento sessuale e prospettive di utilizzo durante la somministrazione di noretisterone enantato (NET-EN) più testosterone undecanoato (TU) in uomini normali** condotto dalla Dr. Cristina Meriggiola in collaborazione con la casa farmaceutica Jenapharm/Schering GmbH & CO. KG, Jena, Germany, e per la componente dell'accettabilità con la Dr. Kathryn Yount dettati dalla Dichiarazione di Helsinki, nella sua versione rivista del 1996, ed alle Linee Guida della (OMS).
Firmando questo modulo do il mio consenso a partecipare a questo studio con la consapevolezza che sarà condotto in maniera conforme ai principi Comunità Europea sugli studi clinici.

Confermo di essere stato informato dal sottoindicato ricercatore circa la natura, l'essenza ed i fini di questo studio. Mi sono stati spiegati gli scopi, le procedure che saranno seguite, così come i possibili effetti collaterali, disagi o rischi. Ho letto l'Opuscolo Informativo. Ho avuto la possibilità di porre domande e a tutte le domande che ho posto mi è stata data una risposta soddisfacente. Ho il diritto di ricevere ulteriori informazioni durante lo studio ogni volta che lo vorrò. Confermo che non partecipo a sport agonistici che richiedono controlli antidoping.

Firmando questo modulo consento volontariamente a partecipare a questo studio e sono stato informato che ho il diritto di revocare il mio consenso alla partecipazione allo studio in ogni momento anche se, con il mio ritiro, perderò ogni diritto al rimborso spese. Dopo la firma riceverò copia del Consenso Informato per uso personale.

Concordo che tutti i dati sulla mia salute raccolti durante lo studio possano essere visionati, in forma anonima, dal OMS, dalla Jenapharm/Schering e dal consiglio supervisore, dalla competente autorità federale o straniera. Autorizzo lo staff o rappresentanti dell'OMS e della Jenapharm/Schering, che sono obbligati al segreto professionale, ad ispezionare i miei dati in presenza del ricercatore responsabile al fine di garantire un corretto trasferimento dei dati.

Il mio consenso è soggetto alla stretta osservanza delle leggi e alla protezione del segreto dei dati e della professione.

Accenso di partecipare alla parte clinica ed alla parte sull'accettabilità di questo studio:

Data e Luogo

Firma del Volontario

Data e Luogo

Timbro e firma del Ricercatore

