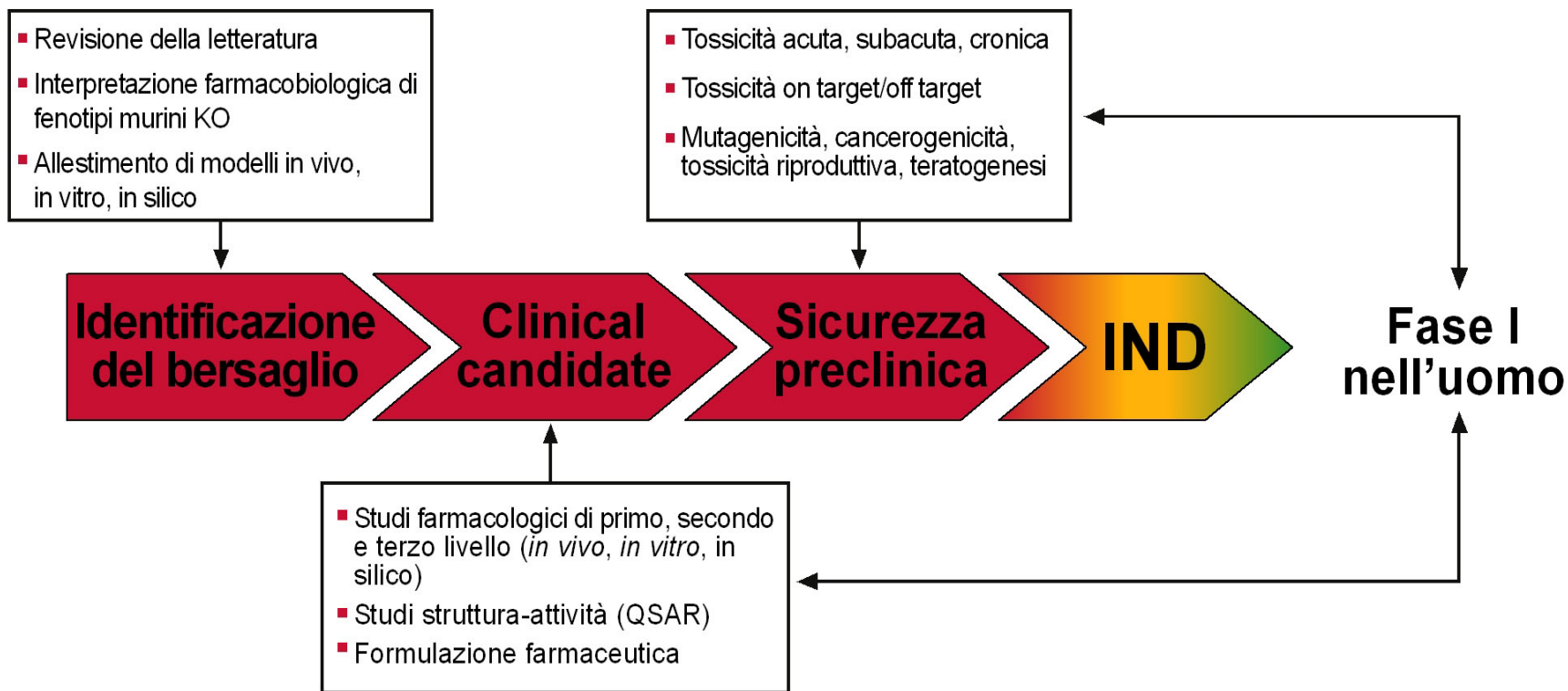


Principali fasi e attività della sperimentazione preclinica di un nuovo farmaco



Sperimentazione preclinica e clinica

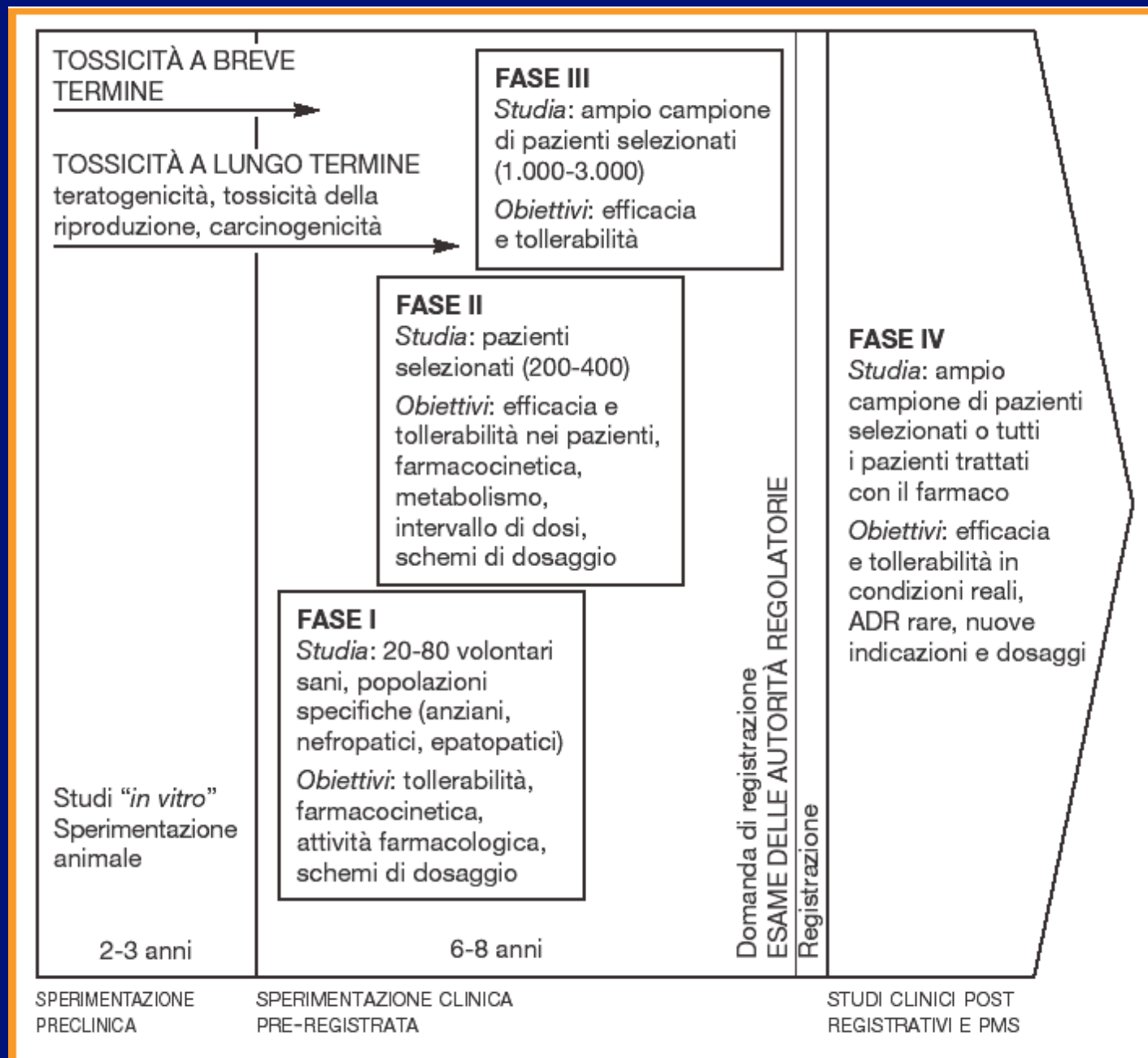


Fig. 1 Schema riassuntivo delle fasi di sviluppo di un farmaco

Fase I: orientata al farmaco

Obiettivi

farmacocinetica

tollerabilità(dose massima tollerata)

farmacodinamica(modificazioni di parametri fisiologici)

Soggetti

volontari sani

oppure pazienti (farmaci antineoplastici)

(n =100-200)

Disegno

non controllato

Fase II: orientata alla malattia

Obiettivi

screening di attività
identificazione dell'intervallo di dosi attive e della
posologia ottimale

Soggetti

pazienti accuratamente selezionati con patologia per la
quale il farmaco è elettivamente indicato
(n=500-600)

Disegno

fase IIa aperto (non controllato)
fase IIb controllato

Fase III: orientata al paziente

Obiettivi

- valutazione dell'efficacia terapeutica (efficacy)
- conferma tollerabilità
- farmacocinetica in popolazioni speciali (con insufficienze d'organo, anziani, bambini)
- valutazione delle interazioni principali

Soggetti

- pazienti inclusi con criteri meno selettivi
- popolazioni speciali (anziani, bambini, insufficienza renale/epatica)
- (n=2000-4000)

Disegno

Randomizzato e controllato, eventualmente in condizioni di cecità singola o doppia

Fase IV: POST-MARKETING

(studi terapeutici, studiosservazionali, farmacovigilanza)

OBIETTIVI

-CONFERMA EFFICACIA (effectiveness) E TOLLERABILITÀ IN CONFRONTO CON ALTRI PRODOTTI

-STIMA del RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO e COSTO/BENEFICIO

→possono emergere NUOVE INDICAZIONI o NUOVE POSOLOGIE

-IDENTIFICAZIONE EVENTI AVVERSI RARI (<1:1000)

SOGGETTI

PAZIENTI SEGUITI NELLA SITUAZIONE NATURALE

DA POCHE CENTINAIA A MIGLIAIA DI PZ. (MEGA-TRIALS con 15.000-20.000 pazienti)

Numerosità del campione →TENDE ALL'INFINITO

STUDI CLINICI -CARATTERISTICHE

Perché una sperimentazione clinica?

Per dimostrare scientificamente l'efficacia di un farmaco è necessario che lo studio sia:

- **CONTROLLATO**: stima dell'effetto con termine di confronto (farmaco di riferimento o placebo)
- **RANDOMIZZATO**: al riparo di distorsioni (bias) dovute a sbilanciamento dei gruppi di soggetti a confronto
- **CIECO O DOPPIO CIECO** (non obbligatorio): al riparo da distorsioni dovute alla soggettività dell'osservatore o del paziente e che abbia obiettivi (end-points) clinicamente rilevanti

MODELLI DI SPERIMENTAZIONE

Modello di sperimentazione	Osservazioni
1. Non controllata	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.
2. Controllata, non randomizzata 2.1. Con controlli paralleli 2.2. Con controlli storici 2.3. Con controlli da banche dati	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse (v. 2.1, 2.2 e 2.3), che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli.
3. Controllata e randomizzata RCT(*) 3.1. Aspetti metodologici 3.2. Aspetti etici 3.3. Note per l'interpretazione degli RCTs	Il trattamento sperimentale viene assegnato a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati (di solito attorno al 50%). Gli altri vengono trattati in altro modo e servono come controlli. L'assegnazione dei trattamenti è fatta mediante un sistema di sorteggio che favorisce la comparabilità fra i gruppi.
4. Meta-analisi	È una tecnica clinico-statistica di assemblaggio di sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (quasi sempre di RCTs) che consente una valutazione quantitativa cumulativa dei loro risultati.

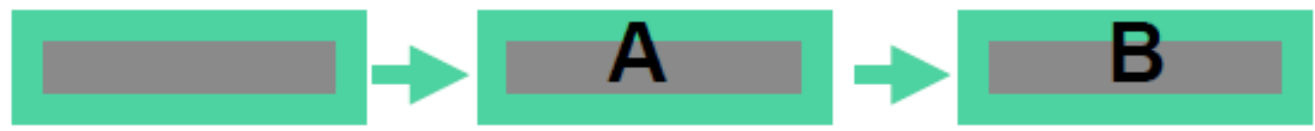
(*) RCT: Randomized Controlled Trial

DESIGN - CLINICAL TRIALS

PARALLEL



SEQUENTIAL



CROSS-OVER



ESEMPI DI MODALITÀ D'IMPIEGO DEL PLACEBO

1) <u>NUOVO TRATTAMENTO</u>	VS	PLACEBO (che ha l'aspetto del nuovo trattamento)
2) <u>TRATTAMENTO STANDARD</u> + NUOVO TRATTAMENTO	VS	<u>NUOVO TRATTAMENTO</u> + PLACEBO (che ha l'aspetto del nuovo trattamento)
3) <u>TRATTAMENTO STANDARD</u> + PLACEBO (che ha l'aspetto del nuovo trattamento)	VS	<u>TRATTAMENTO STANDARD</u> + PLACEBO (che ha l'aspetto del trattamento standard) <i>(TECNICA DEL DOUBLE DUMMY)</i>

IL *DECALOGO* PER L'UTILIZZO DEL PLACEBO (I)

- 1) AMMISSIBILE SOLO NEL CONTESTO DELLA RICERCA CLINICA
- 2) L'USO DEL PLACEBO DEVE ESSERE GIUSTIFICATO NEL PROTOCOLLO, VALUTANDO RISCHI/BENEFICI
- 3) L'INFORMAZIONE AL PAZIENTE DEVE ESPPLICITAMENTE DESCRIVERE IL PLACEBO COME SOSTANZA INATTIVA RISPETTO AL FARMACO DI CONFRONTO
- 4) I *TRIALS* MOLTO NUMEROSI O DI LUNGA DURATA DOVREBBERO PREVEDERE UN'ANALISI *AD INTERIM*
- 5) LA SOMMINISTRAZIONE DI UN FARMACO ATTIVO È INDISPENSABILE QUANDO ESISTE PROVA CONCLUSIVA DELLA SUA EFFICACIA E QUANDO LA MANCATA SOMMINISTRAZIONE POTREBBE ESSERE DANNOSA AL PAZIENTE.

IL DECALOGO PER L'UTILIZZO DEL PLACEBO (II)

6) L'USO DEL PLACEBO IN SOSTITUZIONE DI UN TRATTAMENTO EFFICACE PER BREVI PERIODI DI TEMPO PUÒ ESSERE GIUSTIFICATO IN STUDI DI *DOSE-FINDING*, IN PERIODI DI *RUN-IN*, IN PERIODI DI *WASH-OUT* NEI *CROSS-OVER TRIALS*, O NELLA VALUTAZIONE A BREVE TERMINE DI *ENDPOINTS INTERMEDI*, PURCHÉ LA MANCATA SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO ATTIVO NON SIA PREVEDIBILMENTE DANNOSA

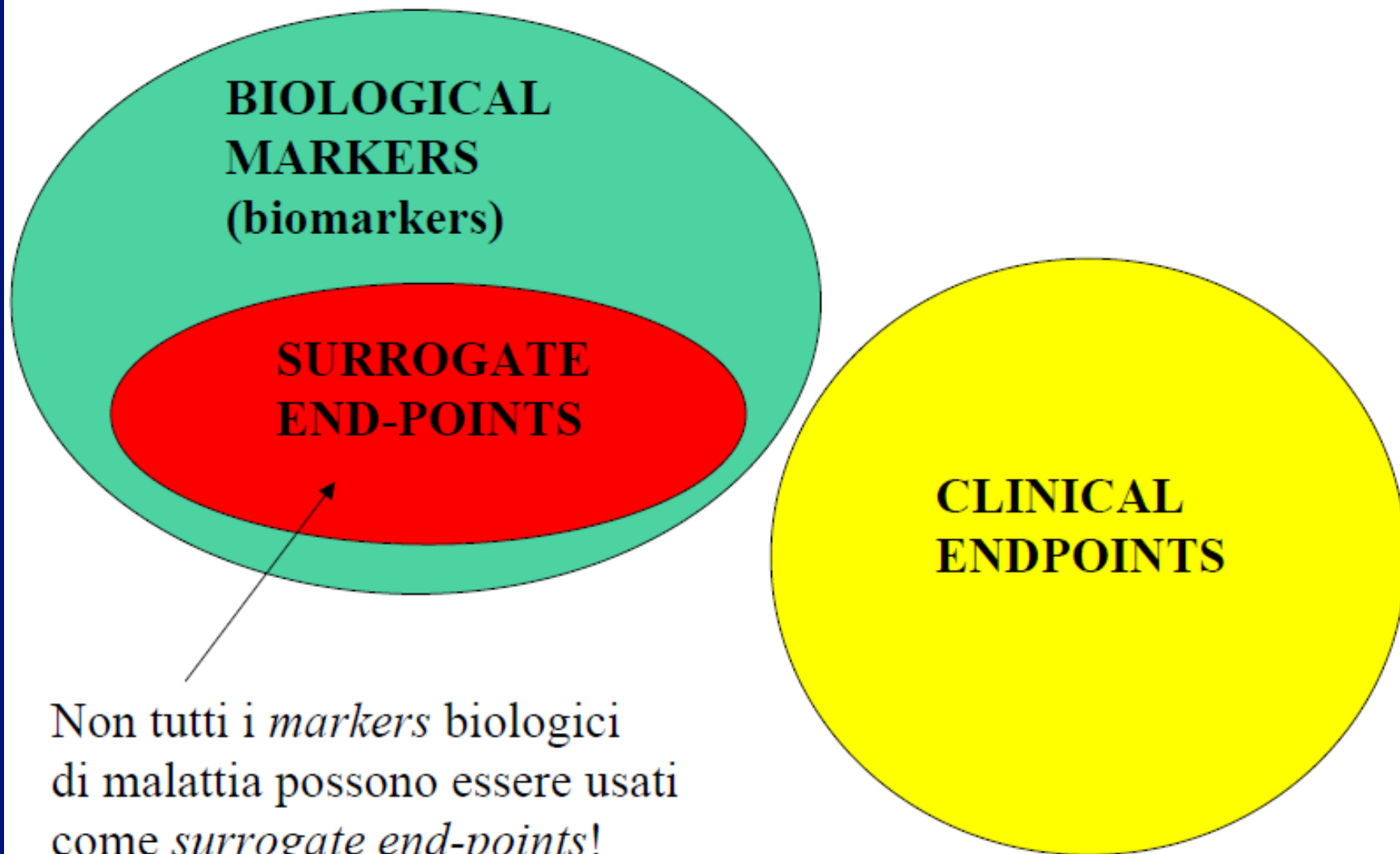
7) LA DIMOSTRAZIONE DI EFFICACIA DI UN FARMACO SU VARIABILI INTERMEDIE NON PRECLUDE NECESSARIAMENTE L'USO DEL PLACEBO NELLA VALUTAZIONE DI *ENDPOINTS* DI SOPRAVVIVENZA

8) IN INTERVENTI PREVENTIVI, L'USO DEL PLACEBO È ACCETTABILE QUANDO IL FARMACO ATTIVO NON È DI PROVATA EFFICACIA SU *HARD ENDPOINTS* (SOPRAVVIVENZA, EVENTI CLINICI "MAGGIORI")

9) È ETICAMENTE ACCETTABILE AGGIUNGERE UN PLACEBO A FARMACI ATTIVI STANDARD PER VALUTARE NUOVI FARMACI

10) L'USO DEL PLACEBO IN STUDI CLINICI SU VOLONTARI SANI ED IN STUDI FARMACOCINETICI È PERFETTAMENTE ACCETTABILE

INDICATORI DI EFFICACIA



Non tutti i *markers* biologici di malattia possono essere usati come *surrogate end-points*!

Farmacovigilanza

A SURROGATE END POINT IS ONLY OF BENEFIT “TO THE EXTENT THAT IT CAUSES OR PREDICTS AN IMPROVED OUTCOME (FEWER MYOCARDIAL INFARCTIONS, STROKES, OR DEATHS).”

THEY ARE PARTICULARLY ATTRACTIVE IN SITUATIONS WHERE CLINICAL OUTCOMES REQUIRE LARGE NUMBERS OF PATIENTS TO BE FOLLOWED OVER LONG PERIODS OF TIME FOR STATISTICAL POWER.



BLOOD PRESSURE AS A SURROGATE END POINT FOR HYPERTENSION

Sperimentazione preclinica e clinica

ESEMPI DI END POINTS SURROGATI USATI SPESSO NEGLI RCT

<u>MALATTIA</u>	<u>END POINT PRIMARIO</u>	<u>END POINT SURROGATO</u>
INFEZIONE DA HIV	AIDS o mortalità	Conta dei CD4 ⁺ ; carica virale
TUMORE	Mortalità (% di remissione)	Riduzione della massa neoplastica
CA DEL COLON	Progressione della malattia	CEA
CA DELLA PROSTATA	Progressione della malattia	PSA
IPERTENSIONE	Mortalità (insorgenza di gravi complicanze)	Pressione arteriosa
IPERCOLESTEROLEMIA	Mortalità (insorgenza di gravi complicanze)	Colesterolemia
DIABETE MELLITO	Mortalità (insorgenza di gravi complicanze)	Glicemia a digiuno, Hb glicata
ARITMIE CARDIACHE	Mortalità	Aritmie ventricolari, fibrillazione atriale
OSTEOPOROSI	Insorgenza di fratture	BMD (densità ossea)
SCOMPENSO CARDIACO	Mortalità	Gittata cardiaca, frazione di eiezione