

# Sperimentazione preclinica e clinica

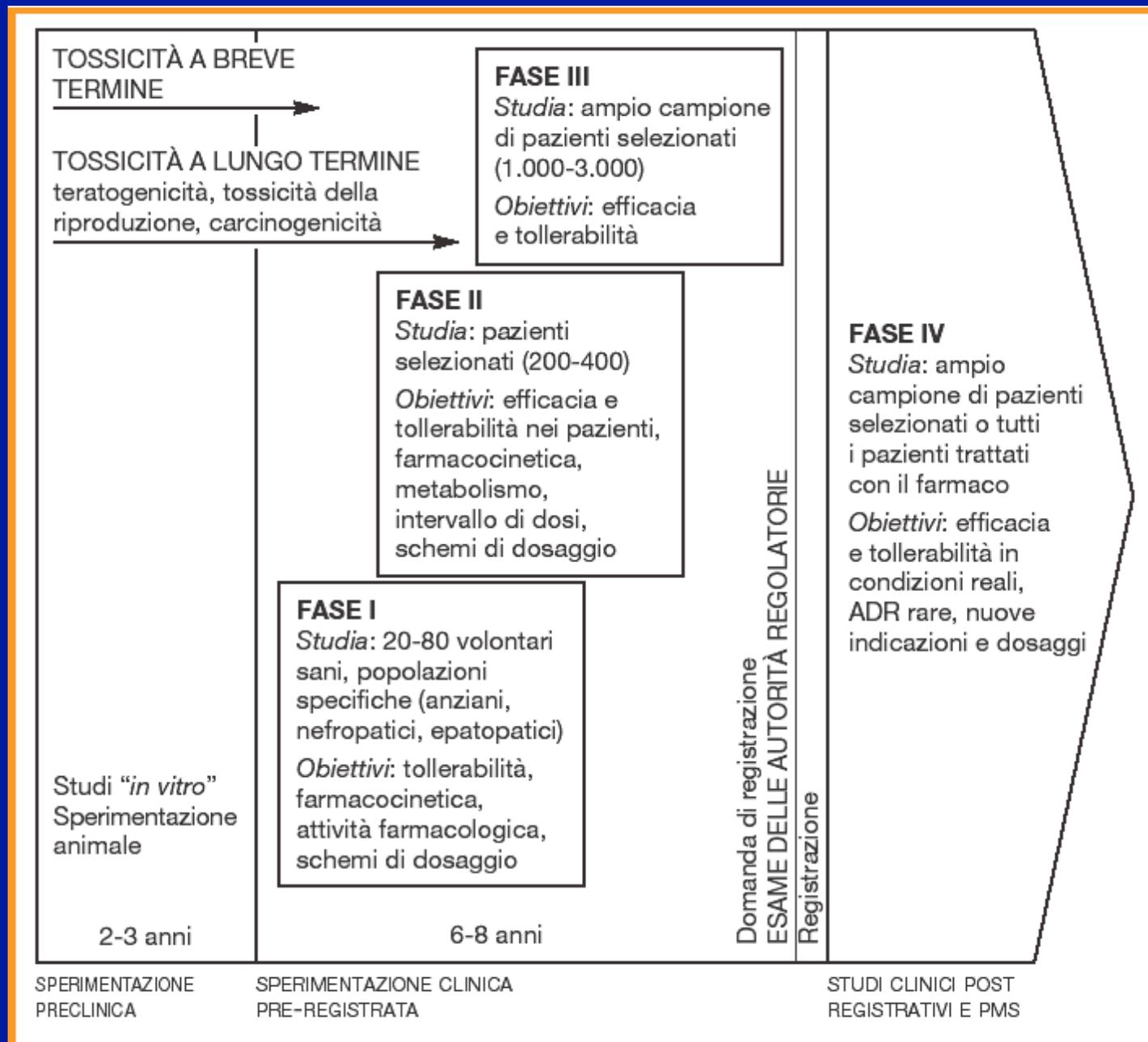


Fig. 1 Schema riassuntivo delle fasi di sviluppo di un farmaco

## 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

### Proof of Concept

It is when we have “enough”  
information to believe that  
the drug does what it should  
in a relevant model of disease  
in humans

## 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, studi osservazionali, 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

# Studio di fase 0

## human microdosing studies

Obiettivo fondamentale è accelerare lo sviluppo di un candidato promettente, stabilendo in una fase molto precoce se esso si comporta nei soggetti umani così come atteso dagli studi preclinici.

Gli studi di fase 0, ancorché sempre più impiegati, non sono obbligatori.

- Somministrazione di dosi subterapeutiche
- A un numero limitato di soggetti (10 – 15)
- Per raccogliere dati preliminari sulla PK o modulazione del target

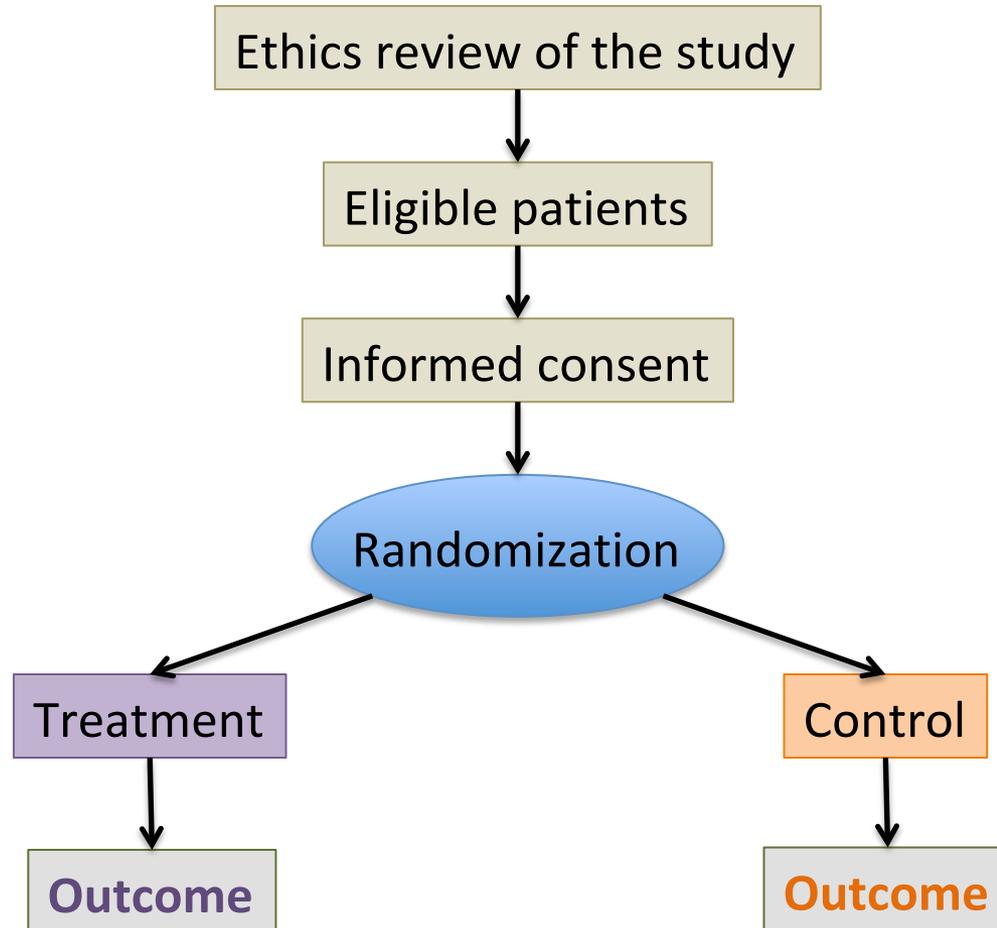
Risposta: quale candidato ha la migliori caratteristiche nell'uomo, tali da meritare ulteriore sviluppo?

## Fase 0 vs fase I: l'esempio di un antitumorale

	Fase I	Fase 0
<b>Obiettivo primario</b>	Stabilire la MDT	Range di dose per modulazione del bersaglio
<b>Popolazione in studio</b>	Tumore maligno avanzato dopo fallimento terapia standard	Tumore maligno avanzato dopo fallimento terapia standard
<b>Periodi di washout prima e dopo il reclutamento</b>	Usualmente un minimo di 4 settimane	Può essere di 2 settimane o meno
<b>Numero di pazienti</b>	Generalmente > 20	10 - 15
<b>Dose escalation</b>	Influenzata dalla tossicità	Valutazione modulazione bersaglio in assenza di significativa tossicità
<b>Durata del dosaggio</b>	Multiplo fino alla progressione di malattia o inaccettabile tossicità	Limitato a unico ciclo (es. 1 -7 gg)
<b>Beneficio terapeutico</b>	Non atteso ma possibile	Nessuno
<b>Biopsia del tumore</b>	Opzionale	Necessarie biopsie seriate
<b>Analisi farmacocinetica/ farmacodinamica</b>	Effettuata alla fine dello studio	Effettuata in tempo reale

# Disegno di un RCT

## Randomized Controlled Trial



---

# Sperimentazioni cliniche di fase III

---

- Sperimentazioni non controllate
  - Sperimentazioni controllate non randomizzate
    - con controlli paralleli
    - con controlli storici
  - Sperimentazioni controllate e randomizzate (RCT)
-

# BIAS

Con questo termine si indica una forma di distorsione introdotta nei risultati

I bias possono essere prevenuti attraverso un adeguato disegno sperimentale e una corretta esecuzione dello studio

I bias non si possono evitare attraverso l'ampliamento della casistica

# Sperimentazioni non controllate

Il farmaco sperimentale viene dato ad una coorte di pazienti, in genere consecutivamente osservati, e si valutano le modificazioni da pre- a post-trattamento

## Bias

- Miglioramenti post-trattamento: possono essere spontanei e non dovuti alla terapia
- La variabilità di decorso delle malattie non consente la distinzione tra beneficio terapeutico e miglioramento spontaneo
- Le speranze dei pazienti e le aspettative dei medici determinano un bias verso un risultato falso positivo

# Sperimentazioni non controllate prospettabili solo se:

- Malattia con decorso esattamente prevedibile
- Efficacia del nuovo trattamento “drammaticamente” evidente in osservazioni iniziali
- Effetti sfavorevoli accettabili in confronto al beneficio terapeutico
- Assenza di trattamenti alternativi di confronto
- Plausibilità biologica e farmacologica di efficacia

Byar DP. NEJM 1990; 323: 1343

# Alcuni esempi storici di terapie con effetti “drammatici”

- ✓ Insulina per il diabete
- ✓ Trasfusioni di sangue per shock emorragici
- ✓ Streptomicina per la meningite tubercolare
- ✓ Neostigmina per la miastenia gravis
- ✓ Tracheostomia per ostruzione trachea
- ✓ Suture per ferite
- ✓ Drenaggio ascessi
- ✓ Anestesia con etere
- ✓ Fototerapia per tubercolosi cutanea
- ✓ Chemioterapia con cisplatino, vinblastina e bleomicina per tumore testicolare

# In altre parole.....



Il paracadute riduce il rischio di danni quando ci si lancia da un aereo, tuttavia la sua efficacia non è mai stata provata con un trial clinico controllato randomizzato.....

(Smith GCS, Pell JP. BMJ 2003; 327:1459-62 e Potts M et al. BMJ 2006; 333:701-3)

# Il dilemma della Farmacologia: la verifica dell'efficacia dei farmaci

## I PRIMI “STUDI CLINICI CONTROLLATI”

In un testo di medicina del XVI sec si legge una delle più antiche esperienze farmacologiche fatte sull'uomo. Nell'antico Egitto a due condannati a morte fu donato da una donna un cedro, lo mangiarono e le morsicature degli aspidi non furono mortali. Saputa la cosa il re il giorno dopo diede del cedro ad uno dei due e non all'altro e li fece accompagnare nello stesso luogo. “Quello che non aveva gustato il cedro morì e quello che lo aveva mangiato uscì vivo”.

Nel 1545 Ambrose Parè, chirurgo francese, testa la capacità delle cipolle di guarire le ferite e le scottature avvolgendo alcune ferite, lasciandone scoperte altre e altre ancora trattandole con rimedi più tradizionali.

Nel 1753 James Lind, un chirurgo navale scozzese, sceglie 12 marinai con lo scorbuto, il più simili possibile fra di loro, e confronta 6 trattamenti diversi per la malattia. I due marinai che ricevettero arance e limoni guarirono più velocemente degli altri.

1948: spartiacque per gli studi clinici  
(da un editoriale del BMJ, 1998)

## Costituzione dello “Streptomycin in Tuberculosis Trial Committee” in Inghilterra

Studio sulla streptomicina nella tubercolosi polmonare su 107 pazienti di cui 55 trattati con streptomicina e riposo a letto (Gruppo S) e 52 solo con il riposo a letto (Gruppo C).

### Caratteristiche dello studio:

Tubercolosi polmonare acuta progressiva bilaterale

Età compresa fra 15 e 25 anni (in seguito 30)

Randomizzazione nell'assegnazione ai gruppi

Analisi dei risultati dopo 6 mesi

Risultati: Morirono 4 su 55 pazienti del gruppo S e 14 su 52 pazienti del gruppo C. Il risultato è statisticamente significativo e la probabilità che sia dovuto al caso è inferiore a 1 su 100.

# L'evoluzione nel tempo delle sperimentazioni cliniche

Fino agli anni 30 → Trials non controllati

Anni 30-50 → Trials controllati non randomizzati

Anni 50-80 → Trials controllati randomizzati

Anni 80- → Mega trials, Meta-analisi, Review sistematiche → Evidence Based Medicine

## Criteria fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci (Fase III)

- Presenza di un gruppo di controllo (miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo)

L'uso del placebo potrebbe essere preferibile in alcune situazioni ad esempio quando si vogliono chiarire aspetti di "safety", ovviamente si deve valutare attentamente l'aspetto etico di privare pazienti del trattamento farmacologico.

# Linee guida sul placebo

Le diverse linee-guida etiche sull'uso del placebo nella ricerca clinica, per la verità, non forniscono indicazioni chiare e univoche. Nella quarta revisione della dichiarazione di Helsinki si aggiunse la frase: "... non esclude l'uso di placebo inerti in studi ove non esista alcun provato metodo diagnostico o terapeutico".

Privazione per i soggetti in studio di altri trattamenti efficaci disponibili (violazione del principio di difesa della vita fisica)

**PLACEBO NON ACCETTATO**

Per studi con soggetti vulnerabili, può essere accettato purchè sia giustificato il protocollo e non comporti rischi aggiuntivi per il paziente.

In caso di patologia in remissione dopo trattamento qualora si volesse valutare l'efficacia di un nuovo farmaco, per prevenire le recidive (qualora assenza recidive sia parte della storia naturale della malattia.

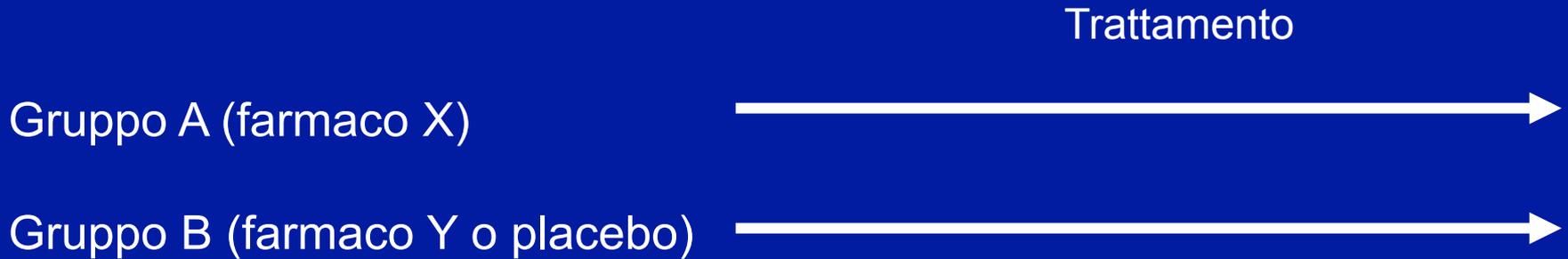
Per patologie che presentano o un decorso o una severità alternante, con spontanee fase di remissione o un decorso incerto e imprevedibile

Quando l'efficacia delle terapie disponibili ha scarso valore clinico o è dubbia, o gravata da effetti avversi seri, o non vi è disponibile alcuna terapia efficace.

**PLACEBO ACCETTATO**

# Il controllo

**Gruppi paralleli:** ciascuno dei quali assume un trattamento diverso



**Cross-over:** ciascun gruppo riceve entrambi i trattamenti



- Il vantaggio di un disegno cross-over è essenzialmente quello di consentire un campione più limitato, in quanto si *sfruttano* maggiormente i pazienti arruolati e si diminuisce la variabilità (si confrontano nello stesso gruppo gli effetti del secondo trattamento rispetto al primo)
- Gli svantaggi sono l'applicabilità solo a trattamenti cronici, la possibilità che il primo trattamento influenzi il secondo (effetto carry-over), la complessità nella gestione e nell'analisi.
- Per evitare l'effetto carry-over sarebbe necessario un periodo di wash-out (no trattamento)

# Sperimentazioni con controlli storici (HCTs)

- ✓ Tutti i pazienti inclusi ricevono il trattamento sperimentale
- ✓ Si utilizzano come controlli pazienti osservati in precedenza e trattati con terapia tradizionale
- ✓ I dati dei controlli sono retrospettivi, di solito ricavati dalle cartelle cliniche

# Sperimentazioni con controlli storici (HCTs): limiti

- ✓ Limiti di completezza e attendibilità delle cartelle cliniche
- ✓ **Bias** di risultati falsi positivi: i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale si avvantaggiano di progressi diagnostici e terapeutici successivi al periodo di osservazione dei controlli

## Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Presenza di un gruppo di **controllo** (miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo)
- **Randomizzazione** dei pazienti (assegnazione casuale)

# Randomizzazione (random = a caso)



- Rappresenta, assieme al controllo, la caratteristica fondamentale dei trial clinici
- I pazienti, reclutati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione stabiliti a priori, vengono assegnati al trattamento sperimentale o a quello di controllo mediante una forma più o meno sofisticata di sorteggio (ad esempio generazione da parte di un computer di sequenze numeriche casuali)
- La procedura di randomizzazione deve essere tale da rendere imprevedibile a quale trattamento verrà assegnato il paziente successivo
- Con la randomizzazione si riescono ad ottenere (almeno teoricamente) gruppi omogenei tra di loro per tutte le caratteristiche note ed ignote (es. età, sesso, gravità patologia, abitudini di vita, ecc.)
- L' omogeneità tra i gruppi sarà maggiore anche in relazione alla numerosità del campione



Control Group

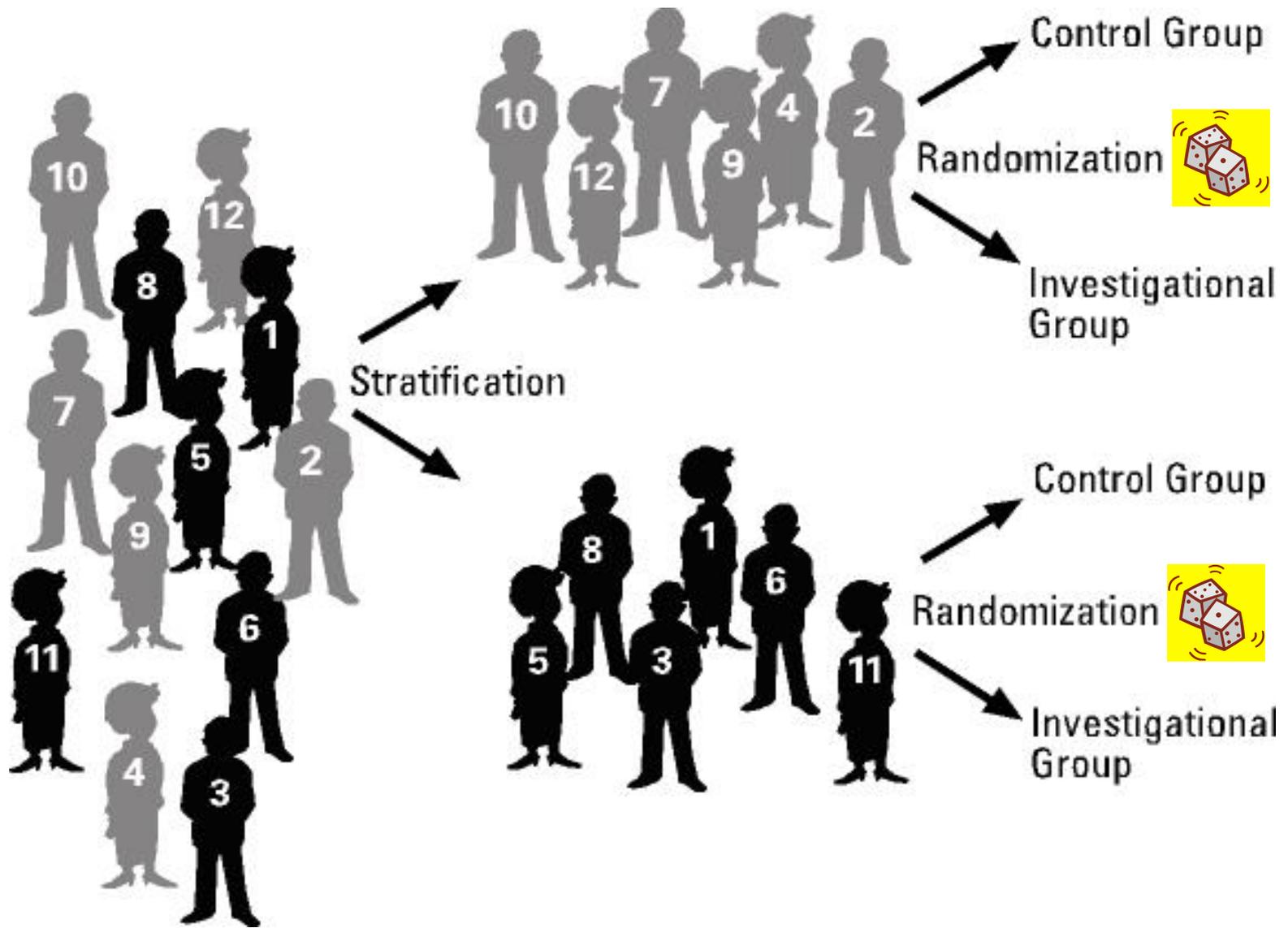


Randomization



Investigational Group

# La stratificazione: suddividere, prima di randomizzare, il campione in sottogruppi



# Assegnazione casuale del trattamento - Randomizzazione

Metodo:

- Tavole dei numeri casuali
- Estrazione da urna
- Programmi al calcolatore

# Assegnazione casuale del trattamento - Randomizzazione

Non dipende dal ricercatore

Non dipende dal paziente

Garantisce l'uniformità dei gruppi a confronto  
rispetto a tutte le variabili, anche se dimenticate.

Giustificato eticamente dalla equivalenza dei  
trattamenti che sono posti a confronto

Requisito per la corretta inferenza statistica

**Table 1. Patient Demographics, Disease Characteristics, and Prior Therapy at Baseline**

Parameter	Capecitabine (n = 301)		5-FU/LV (n = 301)	
	No.	%	No.	%
Sex				
Male	57		57	
Female	43		43	
Age, years				
Median	64.0		63.5	
Range	29-84		36-86	
Karnofsky performance status				
Mean	89.7		89.6	
SD	9.7		9.7	
Median	90		90	
Range	70-100		70-100	
Cancer				
Colon	66.1		65.1	
Rectal	33.6		34.9	
Metastatic sites				
Liver	230		238	
Lung	89		89	
Lymph nodes	82		88	
Peritoneal	37		40	
Soft tissue	27		28	
Other	40		54	
Prior therapy				
Surgery	265	88.0	268	89.0
Radiotherapy	42	14.0	42	14.0
Adjuvant 5-FU therapy	56	18.6	41	13.6

# Il paradosso della "unpredictability":

La randomizzazione nell'assegnazione del trattamento introduce l'imprevedibilità con lo scopo di evitare l'imprevedibilità nel numero e tipo di errori nei trial clinici

*Kunz and Oxman, BMJ, 1998*

# Sperimentazioni controllate, non randomizzate: limiti

- ✓ L'assegnazione non random dei trattamenti è prevedibile e può essere modificata dalla preferenza del ricercatore a favore di uno dei due trattamenti: i gruppi a confronto non sono più comparabili

# Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Presenza di un gruppo di **controllo** (miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo)
- **Randomizzazione** dei pazienti (assegnazione casuale)
- **Cecità**

# La cecità: per vedere bene

**Singolo cieco:** solo il soggetto sotto sperimentazione non sa quale trattamento sta ricevendo

**Doppio cieco:** sia il soggetto sotto sperimentazione che gli sperimentatori non sanno quale trattamento si assume/somministra

**Triplo cieco:** dove anche altre figure coinvolte nello studio (es. radiologi, valutatori, statistici, ecc.) non conoscono quale trattamento hanno ricevuto i pazienti

**Doppio simulato:** metodica utilizzata per mantenere la cecità quando si confrontano farmaci somministrati per vie o con formulazioni diverse tra di loro

**In aperto:** sperimentazione senza cecità. Accettabile quando si confrontano terapie diverse e/o complesse

# La cecità: per vedere bene

- Non conoscere il trattamento che si riceve (paziente) o che si somministra (sperimentatore) impedisce di essere influenzati dalle aspettative che si hanno rispetto al trattamento
- Altrettanto importante è essere ciechi nella valutazione dei risultati della sperimentazione, soprattutto se gli end-points sono sfumati o di difficile interpretazione

# Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Presenza di un gruppo di **controllo** (miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo)
- **Randomizzazione** dei pazienti (assegnazione casuale)
- **Cecità**
- **Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti**

# Criteri di inclusione ed esclusione

I **criteri di inclusione**, es. donne di età tra 18 e 45 anni con tumore al seno di grado II senza metastasi con coinvolgimento linfonodale (3-6 linfonodi positivi), e i **criteri di esclusione**, es. precedenti patologie tumorali, diabete, ipertensione arteriosa, gravidanza o allattamento vanno definiti con chiarezza prima di iniziare la sperimentazione.

Generalmente i criteri di esclusione tendono a salvaguardare determinati soggetti a rischio dai possibili danni del trattamento sperimentale

# Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Presenza di un gruppo di **controllo** (miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo)
- **Randomizzazione** dei pazienti (assegnazione casuale)
- **Cecità**
- **Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti**
- **Rappresentatività** del campione rispetto alla popolazione che assumerà il farmaco e sua adeguata dimensione

# Popolazione studiata

Sottogruppo della popolazione generale  
determinato dai criteri di inclusione/esclusione

Popolazione Generale



Criteri di elegibilità

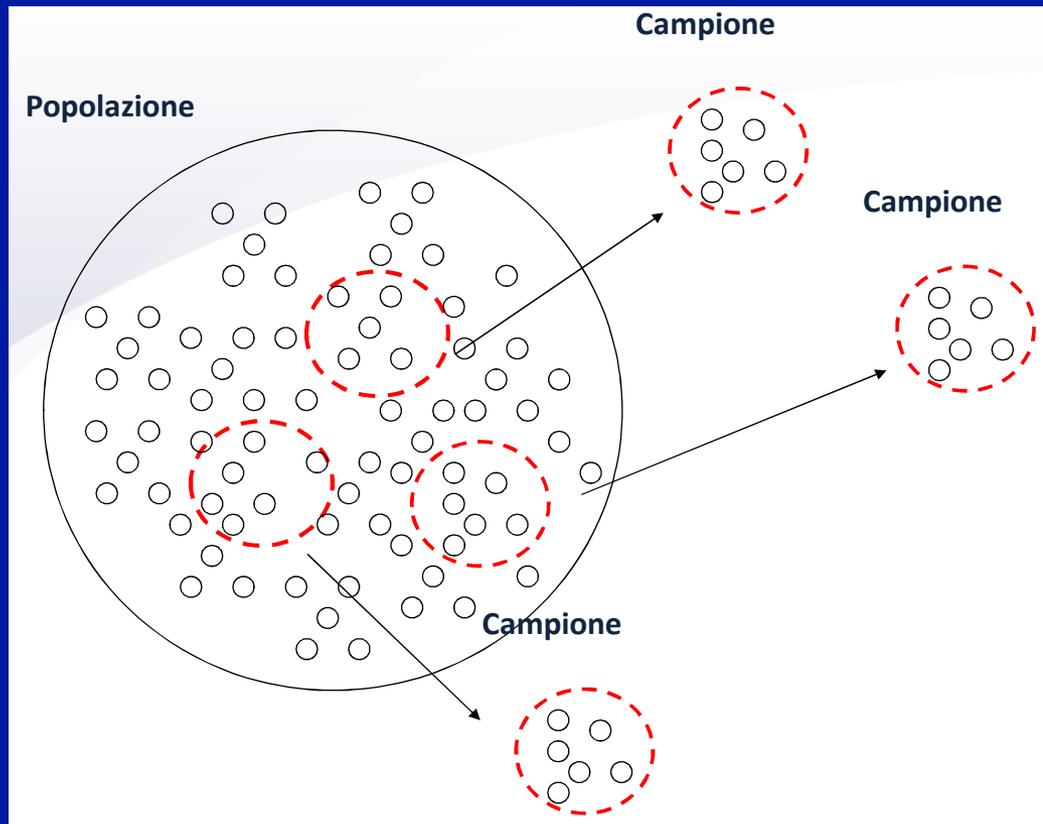
Popolazione studiata



Arruolamento

Campione studiato

# Popolazione e campione



# Dimensione del campione

- ✓ Ricordarsi che lo studio è un esperimento che coinvolge persone
- ✓ La numerosità del campione deve essere tale da rispondere agli obiettivi dello studio
- ✓ Non dovrebbero mai essere arruolate più persone di quelle necessarie
- ✓ La dimensione del campione è una stima basata su criteri statistici

# INFERENZA STATISTICA

CAMPIONE  $\longleftrightarrow$  POPOLAZIONE

La popolazione è la collettività di soggetti oggetto di studio

Il campione è il gruppo di soggetti estratti dalla popolazione

La casualità del campione consente di utilizzare le procedure dell'inferenza statistica trasferendo i risultati alla popolazione

Il problema dei trial clinici è la definizione della popolazione (criteri di inclusione ed esclusione) e l'estrapolazione dei risultati ad una popolazione più generale rispetto a quella oggetto dello studio

MONDO IRREALE

Sperimentazioni cliniche  
premarketing

- Numero limitato di pazienti
- Durata limitata e stabilita
- Pazienti selezionati



EFFICACY

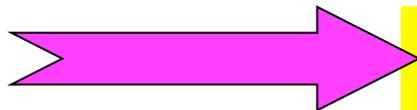
MONDO REALE

Pratica medica quotidiana

- Numero illimitato di pazienti
- Durata variabile
- Pazienti non selezionati
- Patologie multiple
- Politerapia



EFFECTIVENESS



# Rappresentatività del campione

- I risultati di uno studio sono estrapolabili solo a pazienti simili a quelli reclutati
- Criteri di inclusione troppo rigidi non permettono di sapere se l'intervento in sperimentazione avrebbe gli stessi risultati nella popolazione
- Problema donne in gravidanza, ultra anziani, bambini, spesso esclusi dalle sperimentazioni ma poi trattati quando i farmaci entrano in commercio

# Analisi dei dati

- Lo studio clinico controllato e randomizzato è uno **STUDIO PROSPETTICO**
- L'analisi dei dati deve essere condotta su tutti i soggetti inizialmente reclutati;



- **Analisi** secondo il principio dell'intenzione al trattamento (*intention - to - treat*)



- Permette di valutare l'efficacia del trattamento nelle **condizioni reali**

- Analisi dei dati in base al trattamento effettivamente ricevuto dai pazienti → analisi *per protocol* → valuta l'efficacia del trattamento in **condizioni ideali** di *compliance*.

# Welcome to the CONSORT Website



CONSORT  
TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

CONSORT stands for Consolidated Standards of Reporting Trials and encompasses various initiatives developed by the CONSORT Group to alleviate the problems arising from inadequate reporting of randomized controlled trials.

## The CONSORT Statement

### CONSORT 2010 Key Documents



CONSORT 2010  
Checklist



CONSORT 2010  
Flow Diagram



CONSORT 2010  
Statement

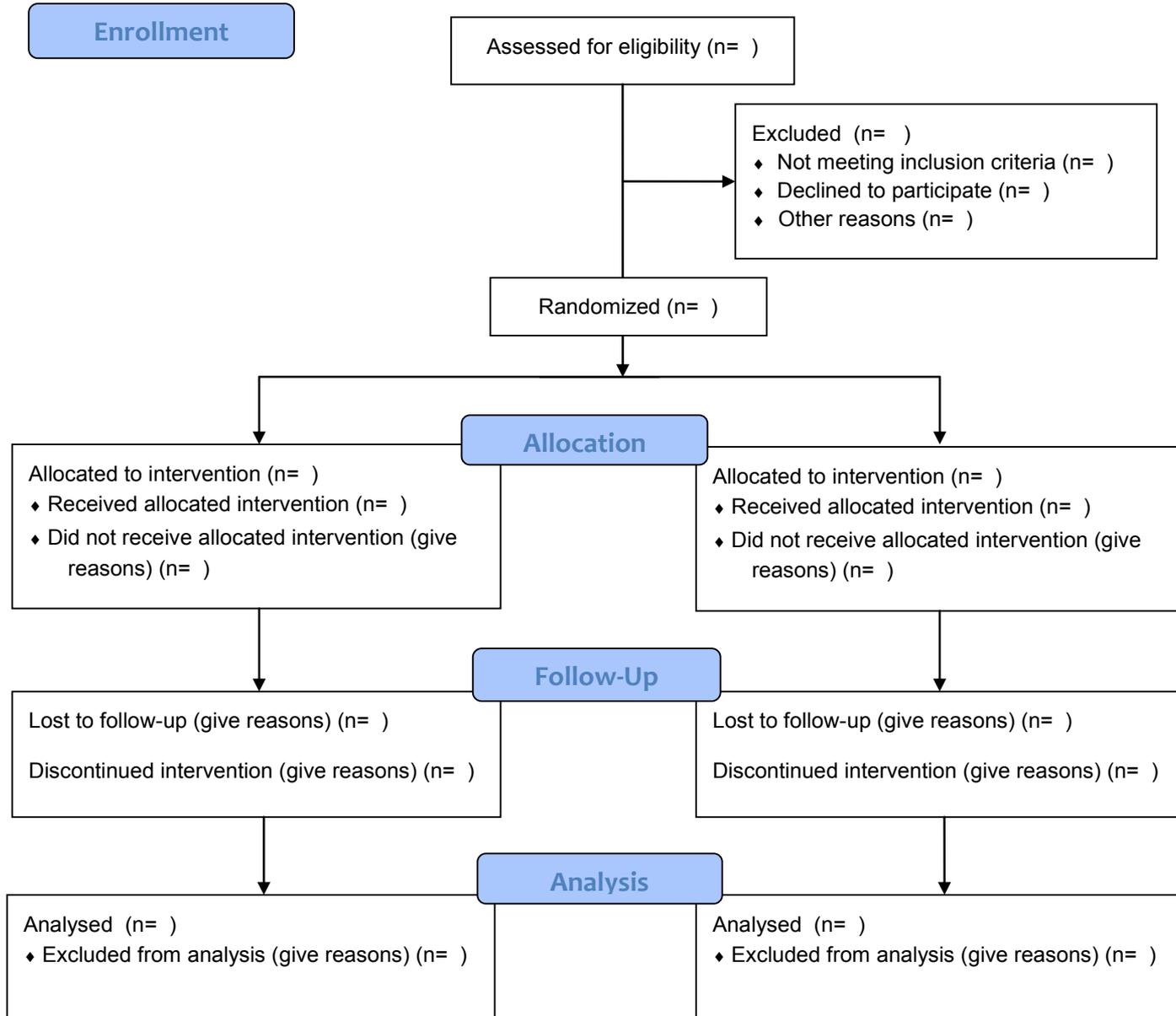


CONSORT 2010  
Explanation  
and Elaboration  
Document

The main product of CONSORT is the [CONSORT Statement](#), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting randomized trials. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.

The CONSORT Statement comprises a 25-item [checklist](#) and a [flow diagram](#). The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial. The [CONSORT “Explanation and Elaboration” document](#) explains and illustrates the principles underlying the CONSORT Statement. We strongly recommend that it is used in conjunction with the CONSORT Statement. In addition, [extensions of the CONSORT Statement](#) have been developed to give additional guidance for RCTs with specific designs, data and interventions.

# CONSORT 2010 Flow Diagram



# Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Il confronto dei risultati ottenuti nel gruppo sperimentale rispetto a quelli del gruppo di controllo
  - ❑ Studi di superiorità
  - ❑ Studi di non inferiorità



## **International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)**

---

International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) is a voluntary, executive-level, strategic coordinating, advocacy and leadership entity of regulatory authorities that work together to

- address current and emerging human medicine regulatory and safety challenges globally, strategically and in an on- going, transparent, authoritative and institutional manner
- provide direction for areas and activities common to many regulatory authorities' missions
- identify areas for potential synergies
- wherever possible, leverage existing initiatives/enablers and resources

ICMRA will provide a global architecture to support enhanced communication, information sharing, crisis response and address regulatory science issues.