



# SCOPERTA E SVILUPPO DI UN FARMACO

## LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

**DOTT.SSA ANNA MARRA**

## Scoperta e sviluppo di un farmaco

- Sperimentazione preclinica
- Sperimentazione clinica: le fasi dello sviluppo clinico
- Disegni di studi sperimentali
- Gli studi osservazionali
- Il comitato etico
- Sperimentazioni profit/no profit
- Ruolo del farmacista nelle sperimentazioni cliniche
- Procedure registrative dei farmaci
- Uso compassionevole e named patient program

Un **farmaco** è una sostanza o un'associazione di sostanze impiegata per curare o prevenire una specifica malattia.

Ma come si valuta se un medicinale è davvero efficace e, soprattutto, non arreca danni alla salute?

Per comprendere le sue proprietà, quantificare il rapporto tra gli eventuali rischi e i benefici che se ne traggono dalla sua assunzione, la molecola chimica che aspira a diventare un farmaco è sottoposta a una **lunga serie di studi**, condotti prima in laboratorio e su animali e poi sull'uomo. Queste ricerche, la cui durata oscilla in genere tra i sette e i dieci anni, sono a carico del "proprietario" del farmaco (il più delle volte un'industria farmaceutica) e si articolano in diverse fasi: **studi "in vitro"** e **"in vivo"** sugli animali (**sperimentazione preclinica**) e studi cosiddetti di **fase 1**, di **fase 2** e di **fase 3** eseguiti sull'uomo (**sperimentazione clinica**).

# IL PROCESSO DI RICERCA E SVILUPPO DI NUOVI MEDICINALI

Per progettare un nuovo farmaco è necessario  
conoscere le cause

e le basi biologiche delle malattie:

## IDENTIFICAZIONE DEL TARGET

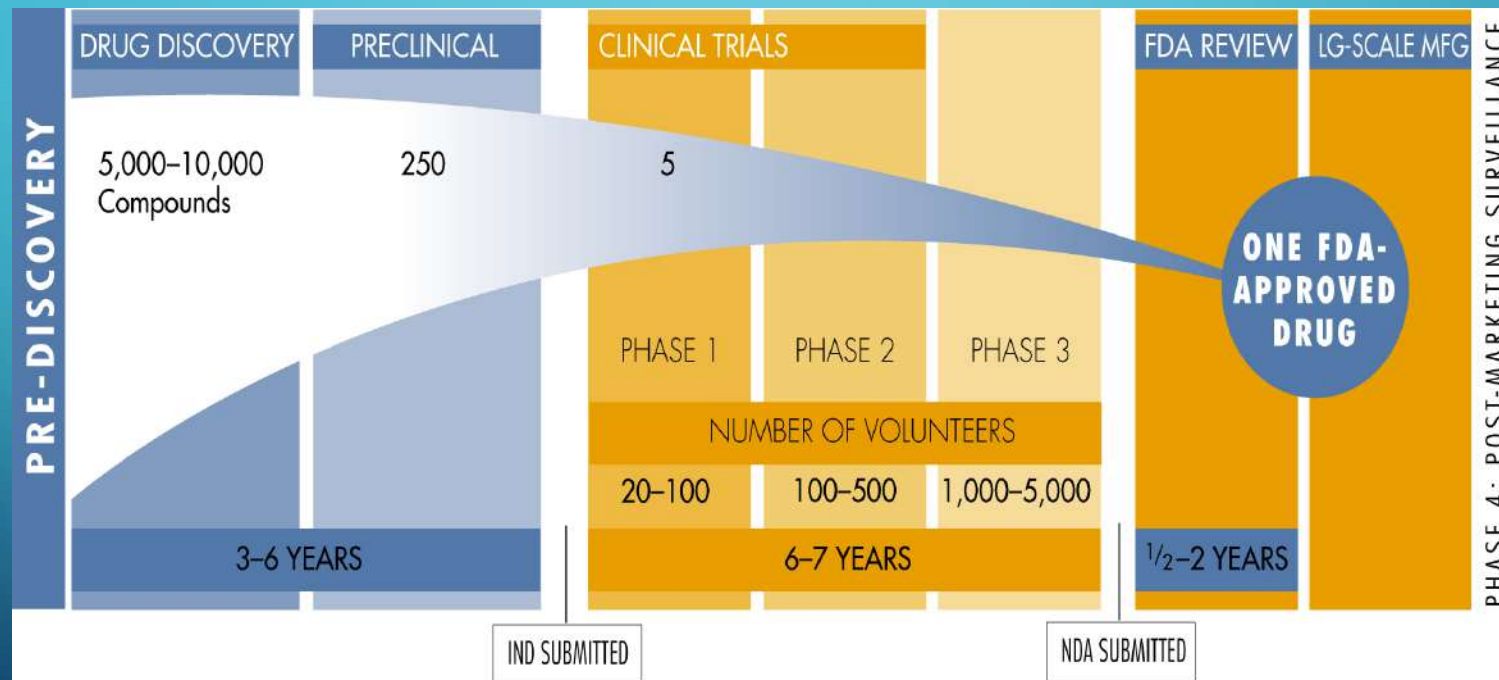
Le conoscenze acquisite con la “ricerca di base”  
stimolano lo sviluppo di farmaci innovativi.

## Identificazione di nuovi composti

- Modificazione di composti noti per agire su target selezionati
- Computer aided molecular design
- Sintesi di estratti di piante
- Manipolazione biologica
- Screening di grandi quantità di composti chimici e naturali cercando una certa attività

## FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO: dalle molecole alla sperimentazione clinica

- SPERIMENTAZIONE PRE-CLINICA
- SPERIMENTAZIONE CLINICA
- FARMACOVIGILANZA



LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SONO  
UN PROCESSO LUNGO E COSTOSO  
**MA NECESSARIO**  
PER ASSICURARE L'EFFICACIA E LA  
SICUREZZA  
DEI NUOVI FARMACI



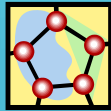
# Lo sviluppo di un farmaco

Studi pre-clinici

Studi clinici

Fase registrativa

Scoperta e selezione delle molecole



Studi su animali



Richiesta autorizzazione alla sperimentazione



**FASE I**  
(soggetti sani, ~20-80)



**FASE II**  
(pazienti, ~100-200)



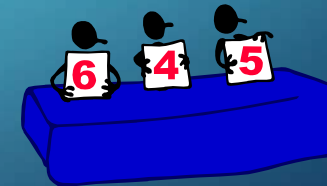
**FASE III**  
(pazienti, ~1000-3000)



Richiesta di commercializzazione



Valutazione delle autorità sanitarie (EMA)





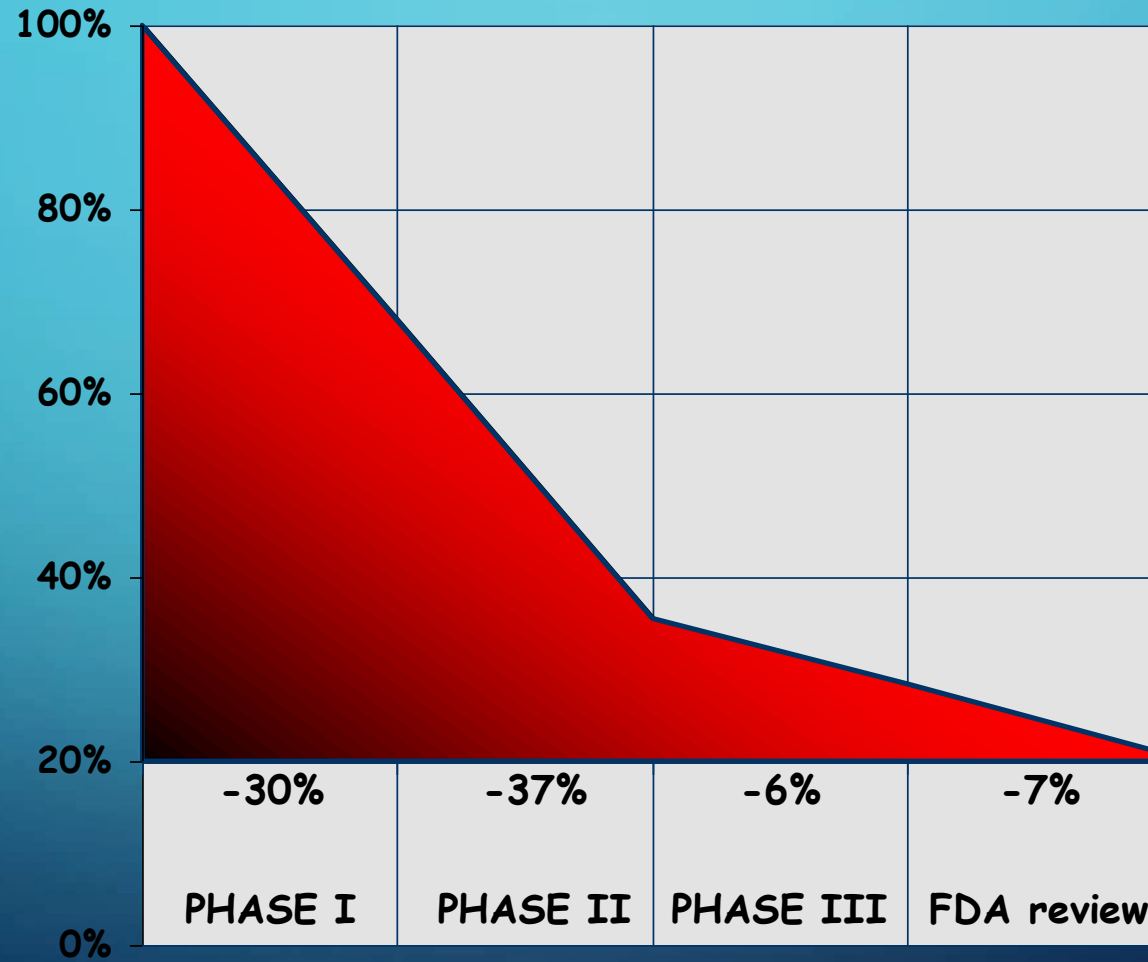
## “Drug Attrition Rate”

- Nuove entità chimiche 8,000-10,000
- Farmaci che entrano in sviluppo 12-18
- Farmaci che entrano negli studi clinici 6-9
- Farmaci che entrano in commercio 1

## Quanto tempo dura la sperimentazione?

Test preclinici	4 anni
Test clinici fase I	1 anno
Test clinici fase II	2 anni
Test clinici fase III	3 anni
Rev. delle autorità regolatorie	2 anni
Tempo totale	12 anni

# DROPOUT RATE (FROM THE START OF CLINICAL DEVELOPMENT)



# LA SPERIMENTAZIONE PRE-CLINICA

Questa fase della sperimentazione è utile per osservare come si comporta e qual è il **livello di tossicità** della molecola su un organismo vivente complesso: quale è la **via di somministrazione**, come viene assorbita e successivamente eliminata.

# LA SPERIMENTAZIONE PRE-CLINICA

Inizialmente sono eseguiti **gli studi “in vitro”** al fine di comprendere le caratteristiche della molecola chimica da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco. In pratica, la sostanza viene messa in provetta insieme a colture cellulari o a microrganismi e sottoposta a una serie di test. Questi esperimenti vengono eseguiti in laboratori altamente specializzati. Soltanto quando si è appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici **si può passare alla sperimentazione sugli animali (studi “in vivo”)**.

# Obiettivi degli studi pre-clinici

**DURATA: 2-3 anni**

## 1<sup>a</sup> FASE

- **Caratteristiche farmacodinamiche**
  - Effetto principale
  - Effetti collaterali
  - Durata dell'effetto
- **Tossicità acuta**
  - Variazioni dei parametri vitali
  - Determinazione DL50
- **Stabilità chimica**

## 2<sup>a</sup> FASE

- **Parametri farmacocinetici**
  - Assorbimento
  - Distribuzione
  - Metabolismo
  - Eliminazione
- **Tossicità subacuta e cronica**
  - Alterazioni funzionali
  - Alterazioni anatomopatologiche
  - Effetti teratogeni
  - Effetti sulla fertilità
  - Effetti sul periodo peri- e post-natale
  - Prove di mutagenesi
  - Prove di cancerogenesi
- **Tecnica farmaceutica**
  - Formulazione
  - Dosaggio

## Definizione di “Clinical Trial”

“Qualsiasi forma di esperimento pianificato che coinvolge persone, disegnato per chiarire il trattamento più appropriato per futuri pazienti con una determinata condizione patologica”

Le informazioni ottenute su un campione di pazienti sono poi estese alla popolazione generale.

# LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE I

In genere, questi studi sono condotti in **pochi centri selezionati**, su un **numero limitato di volontari sani**, in età non avanzata, per i quali è documentata l'assenza e valutata la non predisposizione a malattie. L'obiettivo principale è la **valutazione degli effetti collaterali** che possono essere **attesi** considerando i risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo.



# LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE I

I volontari vengono divisi in più gruppi, ciascuno dei quali riceve una diversa dose di farmaco (in genere crescente), per valutare gli eventuali effetti indesiderati della sostanza in relazione alla quantità somministrata. Se oggetto della sperimentazione sono gravi patologie (per esempio **tumori, AIDS**, eccetera), questi studi possono essere condotti direttamente su pazienti che ne sono affetti e per i quali il farmaco è stato pensato.

---

# Sperimentazioni cliniche di fase I

---

## OBIETTIVI

- Tollerabilità nell'uomo
- Dati di farmacocinetica
- Schema di dosaggio da impiegare nella fase II

## SOGGETTI

- Da 20 a 80 volontari sani (o pazienti in caso di farmaci ad alta tossicità)

## DURATA

- 1-2 anni
-

# LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE II

Nello studio di fase 2 (definito anche **terapeutico-esplorativo**) comincia ad essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di **produrre** sull'organismo umano gli **effetti curativi desiderati**. Questa fase serve inoltre a comprendere quale sarà la **dose migliore da sperimentare nelle fasi successive**, e determinare **l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri** (come, ad esempio, la pressione sanguigna) considerati indicatori della salute del paziente.

# LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE II

Negli studi di fase 2 la sostanza è somministrata a **soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato.**

I soggetti “arruolati” per lo studio vengono generalmente divisi in più gruppi, a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco e, quando è eticamente possibile, un placebo (vale a dire una sostanza priva di efficacia terapeutica) Per evitare che la somministrazione del placebo influenzi le aspettative dei partecipanti, le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza sono condotte senza che paziente (si parla così di studio in **cieco singolo**), o medico e paziente (studio in **doppio cieco**), conoscano il tipo di trattamento ricevuto o somministrato.

Questa fase dura circa un paio d'anni.

---

# Sperimentazioni cliniche di fase II

---

## OBIETTIVI

- Definizione della efficacia e tollerabilità nei pazienti
- Individuazione del rapporto dose/effetto

## SOGGETTI

- 100-200 pazienti

## DURATA

- 1-2 anni
-

---

## Sperimentazioni cliniche di fase II

---

La fase II è cruciale nello stabilire se continuare o meno la sperimentazione. Si tratta di capire se il risultato è così modesto da non meritare ulteriori studi o sufficientemente buono da giustificare il passaggio alla fase III.

La fase II spesso viene articolata in due stadi (denominati IIa e IIb).

---

# LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE III

Il farmaco quanto è efficace?

Ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio?

Qual è il rapporto tra rischio e beneficio?

A tutte queste domande si risponde con lo **studio di fase 3 (o terapeutico-confermativo)**. In questo caso non sono più poche decine i pazienti “arruolati”, ma centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo (sostanza priva di efficacia terapeutica), con altri farmaci già in uso, o con nessun trattamento.

# LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE III

La tipologia di studio di riferimento in questa fase è lo Studio clinico controllato randomizzato.

Si tratta di un tipo di studio in cui ai pazienti viene assegnato casualmente (in inglese **random**) il nuovo principio attivo o un farmaco di **controllo** (in genere il trattamento standard per quella specifica patologia oggetto della ricerca).

Lo studio clinico controllato randomizzato è molto affidabile nel definire l'efficacia di un medicinale. Infatti, l'attribuzione casuale del nuovo farmaco o del farmaco di controllo garantisce che i due **gruppi** siano **simili** per tutte le caratteristiche salvo che per il medicinale assunto.



# LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE III

Alla fine della sperimentazione, sarà possibile attribuire ogni differenza nella salute dei partecipanti esclusivamente al trattamento e non a errori o al caso.

Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l'insorgenza, la frequenza e gravità degli effetti indesiderati. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura dei mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è invece spesso più lungo, arrivando in qualche caso a 3-5 anni.

---

# Sperimentazioni cliniche di fase III

---

## OBIETTIVI

- Acquisizione di dati di efficacia e tollerabilità su un ampio campione
- Verifica del significato clinico delle interazioni farmacologiche prevedibili
- Definizione finale del rapporto dose/effetto

## SOGGETTI

- 1000-3000 pazienti

## DURATA

- 3-4 anni
-

---

# Sperimentazioni cliniche di fase III

---

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

## 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)

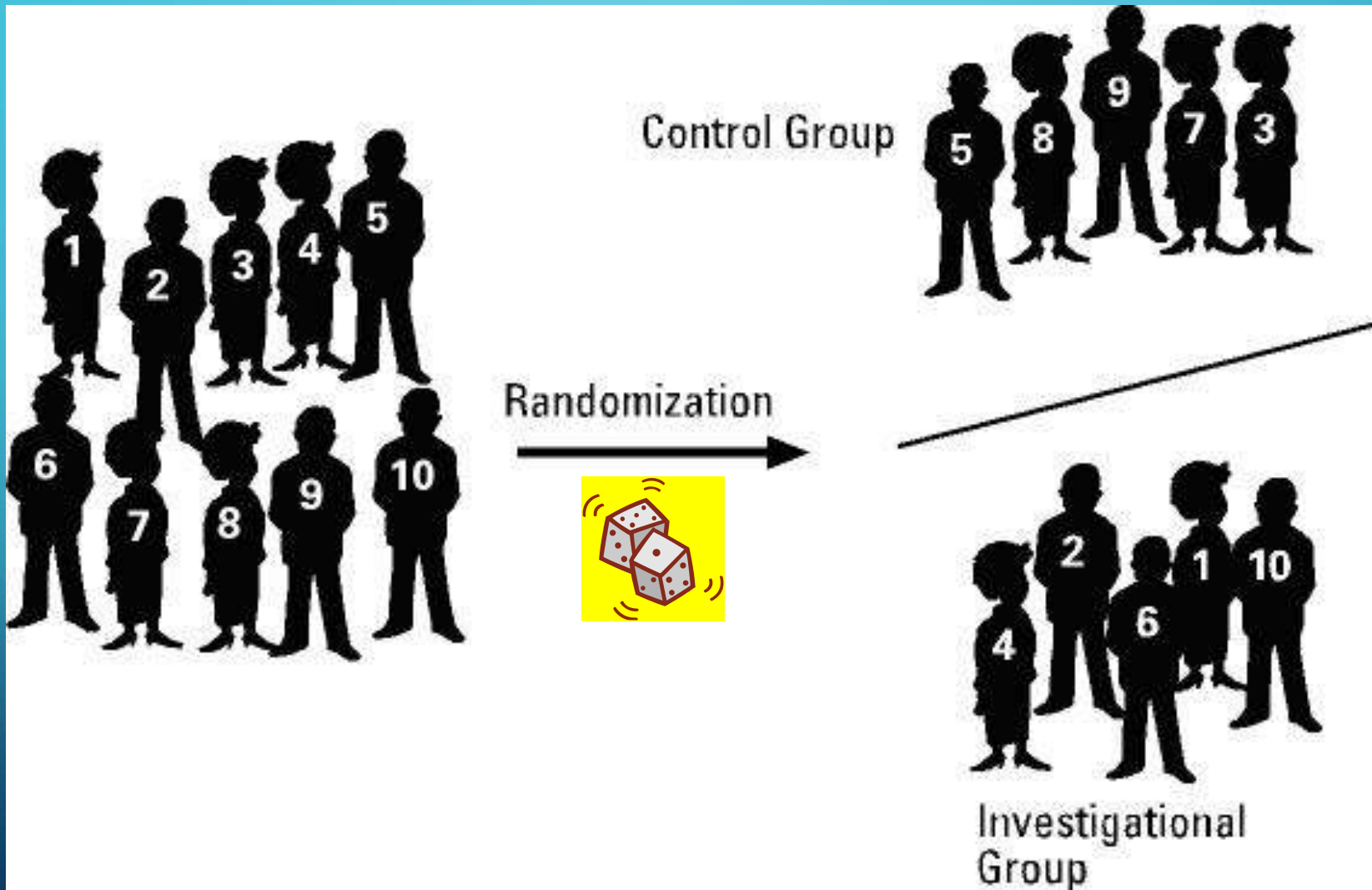
- Rappresenta, assieme al controllo, la caratteristica fondamentale dei trial clinici
- I pazienti, reclutati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione stabiliti a priori, vengono assegnati al trattamento sperimentale o a quello di controllo mediante una **forma più o meno sofisticata di sorteggio** (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



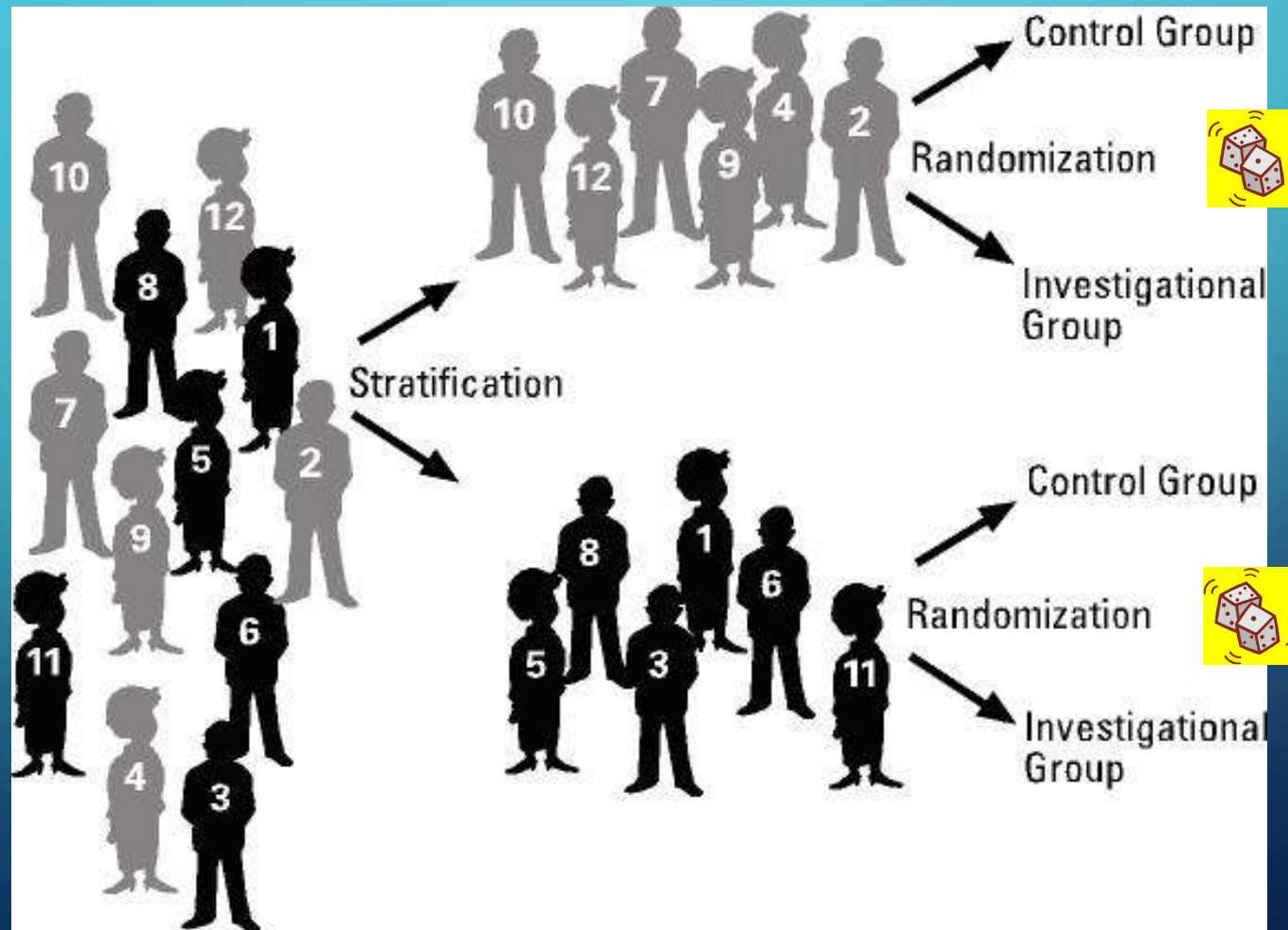
## Randomizzazione (random = a caso)



- 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



# 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

## 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)

## IL GRUPPO DI CONTROLLO



- E' un gruppo di pazienti che deve possedere, nei limiti della variabile casuale, tutti i requisiti del gruppo trattato tranne il trattamento in studio
- Il gruppo di controllo serve a valutare se il trattamento con il farmaco è in grado o meno di produrre benefici terapeutici
- Al gruppo di controllo è assegnata la base di riferimento



## IL TRATTAMENTO DI CONTROLLO

Il gruppo di controllo può essere trattato con:

- **PLACEBO**
- **TRATTAMENTO STANDARD**
- **NESSUN TRATTAMENTO**

# SCOPI DEL CONFRONTO TRA TRATTAMENTI

- Confronto vs Placebo : misura il puro effetto farmacologico



- Confronto vs trattamento standard  
fornisce la stima quantitativa e qualitativa dell'efficacia del farmaco e la sua reale importanza terapeutica



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

L'utilizzo 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.

## Il controllo

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

Trattamento

Gruppo A (farmaco X)



Gruppo B (farmaco Y o placebo)



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

I fase trattamento

II fase trattamento

Gruppo A (farmaco X)



Gruppo B (farmaco Y o placebo)



- 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 eleggibili 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

## 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

## 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

# 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 cedro restò morto e quello che si aveva mangiato uscì vivo".

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

### I PRIMI "STUDI CLINICI CONTROLLATI"

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 aranci 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 sulla 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**

## 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

## La cecità: per vedere bene

**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

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

## 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 ↔ 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

## MONDO REALE

### Pratica medica quotidiana

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



## 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

# Criteria 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

# Superiorità/Non inferiorità

Esiste un trattamento efficace?

NO

Trial di **superiorità**  
verso placebo

SI

Trial verso miglior trattamento

Trial di **superiorità**: il nuovo trattamento  
più efficace del trattamento di controllo

Trial di **non inferiorità**: il nuovo trattamento non  
meno efficace del trattamento di controllo

Il nuovo trattamento dovrebbe avere altri vantaggi: es. più sicuro, meno invasivo,  
meno costoso, ecc.

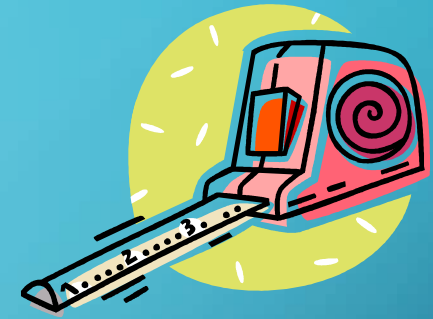
## Esempi di trial di non inferiorità accettabili

Trial	Vantaggi del nuovo trattamento
Angioplastica+ stent carotide <i>vs</i> chirurgia (Lancet 2006;368:1239)	Minore invasività
Amoxicillina 3 gg <i>vs</i> 8 gg nella polmonite comunitaria (BMJ 2006;332:1355)	Minore resistenza, minori costi,
Ibandronato mensile <i>vs</i> giornaliero (Clin Ther 2007;29:1116)	Migliore compliance
Glargine 1/die <i>vs</i> Lispro 3/die (Lancet 2008;371:1073)	Migliore tolleranza, minor fastidio

# Criteria fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Il confronto dei risultati ottenuti nel gruppo sperimentale rispetto a quelli del gruppo di controllo
- Definizione chiara degli **obiettivi** (end-point) dello studio e delle relative **misure di esito**
  - ❑ Obiettivo primario
  - ❑ Obiettivi secondari

## END POINTS



Gli End Points sono le “**variabili di risposta**”, ossia le misurazioni fatte per rispondere ai quesiti della sperimentazione.

Ad ogni quesito corrisponde un End Point specifico.

## End points

- ✓ **Diretti** → efficacy (mortalità totale, mortalità causa-specifica, eventi non fatali)
- ✓ **Indiretti o surrogati** → variazioni parametri di laboratorio
- ✓ **Hard** → di sicura determinazione, per la verifica dei quali l'errore è minimo (mortalità)
- ✓ **Soft** → possono essere influenzati da imprecisioni o soggettività (es. miglioramento di un quadro sintomatologico)

## Esempi di end point surrogati “positivi” con esito clinico “negativo”

Trattamento	End point surrogato	End point clinico
Encainide, Flecainide, Moricizina: post-IMA	riduzione anomalità ECG	↑ mortalità
Milrinone: insufficienza cardiaca	migliore tolleranza esercizio	↑ mortalità
Na fluoruro: osteoporosi	↑ densità minerale ossea	↑ incidenza fratture
Ibopamide: insufficienza cardiaca	miglioramento battito cardiaco	↑ mortalità
Interferone beta: sclerosi multipla	70% riduzione lesioni cerebrali MRI	nessun effetto sulla disabilità

Rothwell PM. Lancet 2005; 365: 82-93



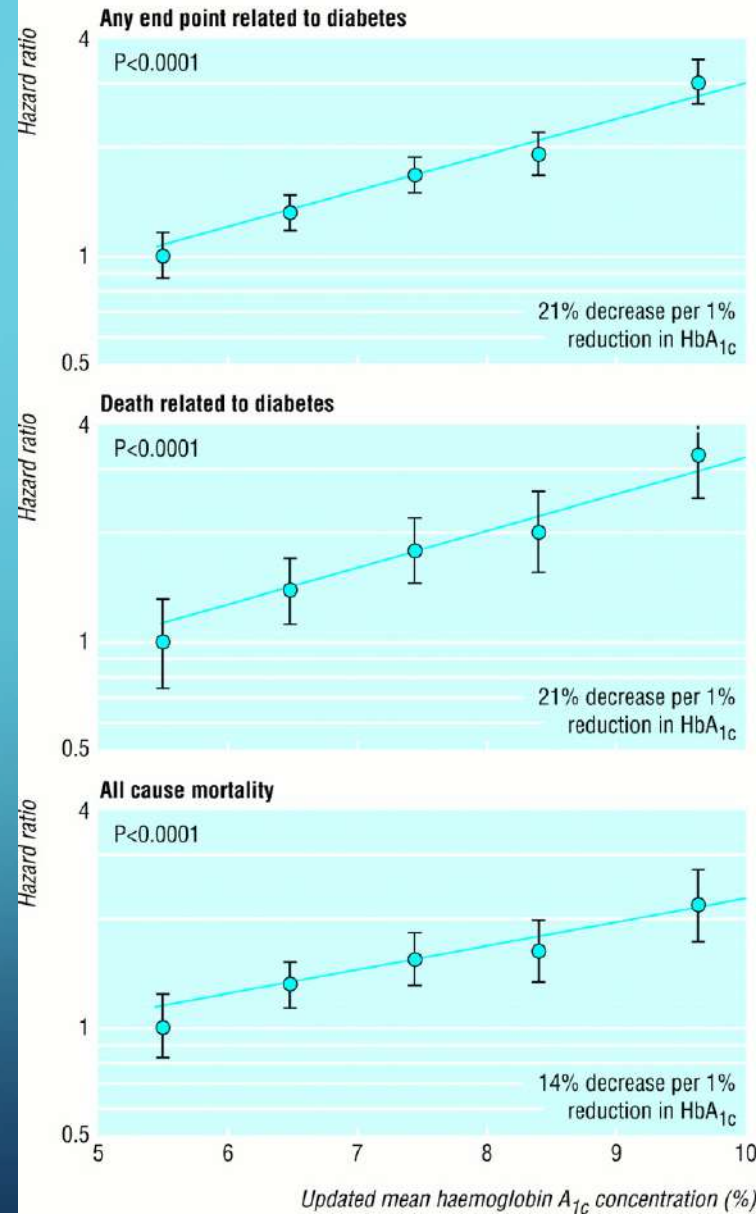
## End-point surrogati

Gli end-point surrogati possono essere utilizzati nei trial di fase II per verificare se un nuovo trattamento è biologicamente attivo.

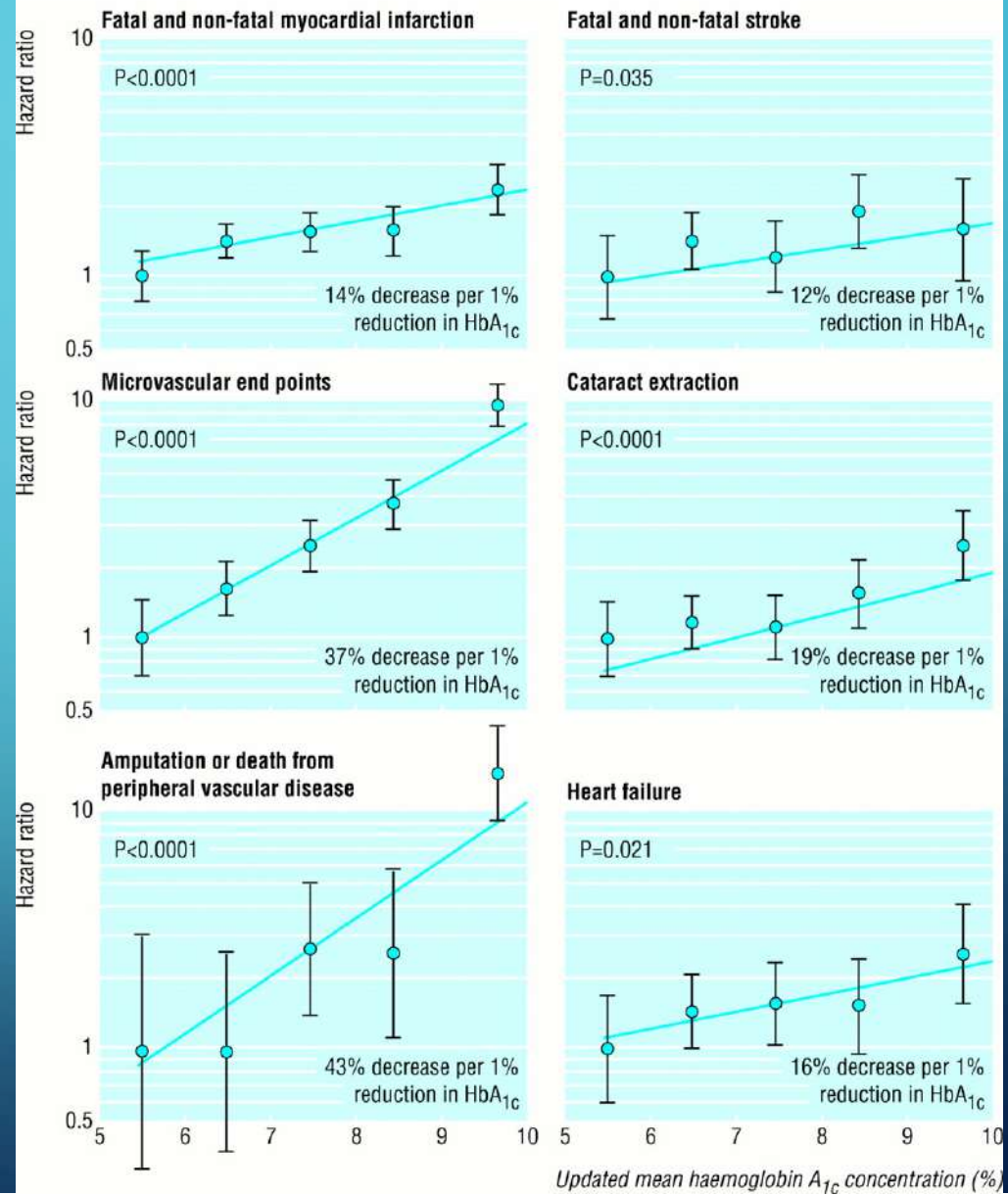
Nei trial di fase III gli end-point surrogati non dovrebbero mai sostituire i veri esiti clinici, tranne in quei rari casi in cui la loro validità è stata già rigorosamente stabilita.

# Esempio di end point surrogato accettabile: l'emoglobina glicata negli studi sul diabete

Stratton, I. M et al.  
BMJ 2000;321:405-412



Stratton, I. M et al.  
BMJ 2000;321:405-412



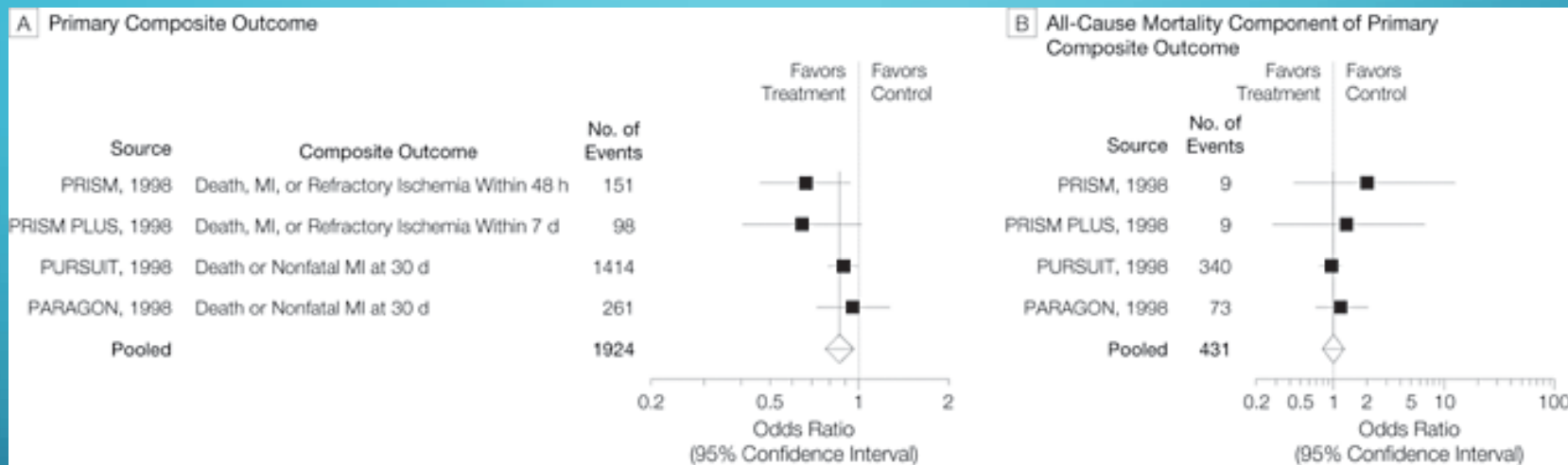
## End-point compositi

Gli end-point compositi includono più eventi morbosi aumentando la potenza statistica del trial. Il loro uso è più frequente nei trial cardiovascolari.

Esempio di end-point composito: morte + infarto del miocardio + rivascolarizzazione del vaso o territorio bersaglio. Attenzione se eventi maggiori vengono mescolati ad eventi minori.

Possono sorgere problemi di interpretazione se gli effetti del trattamento sulla mortalità e sull'end-point composito vanno in senso diverso.

# Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in the Management of Acute Coronary Syndromes (es. abciximab, eptifibatide, tirofiban)

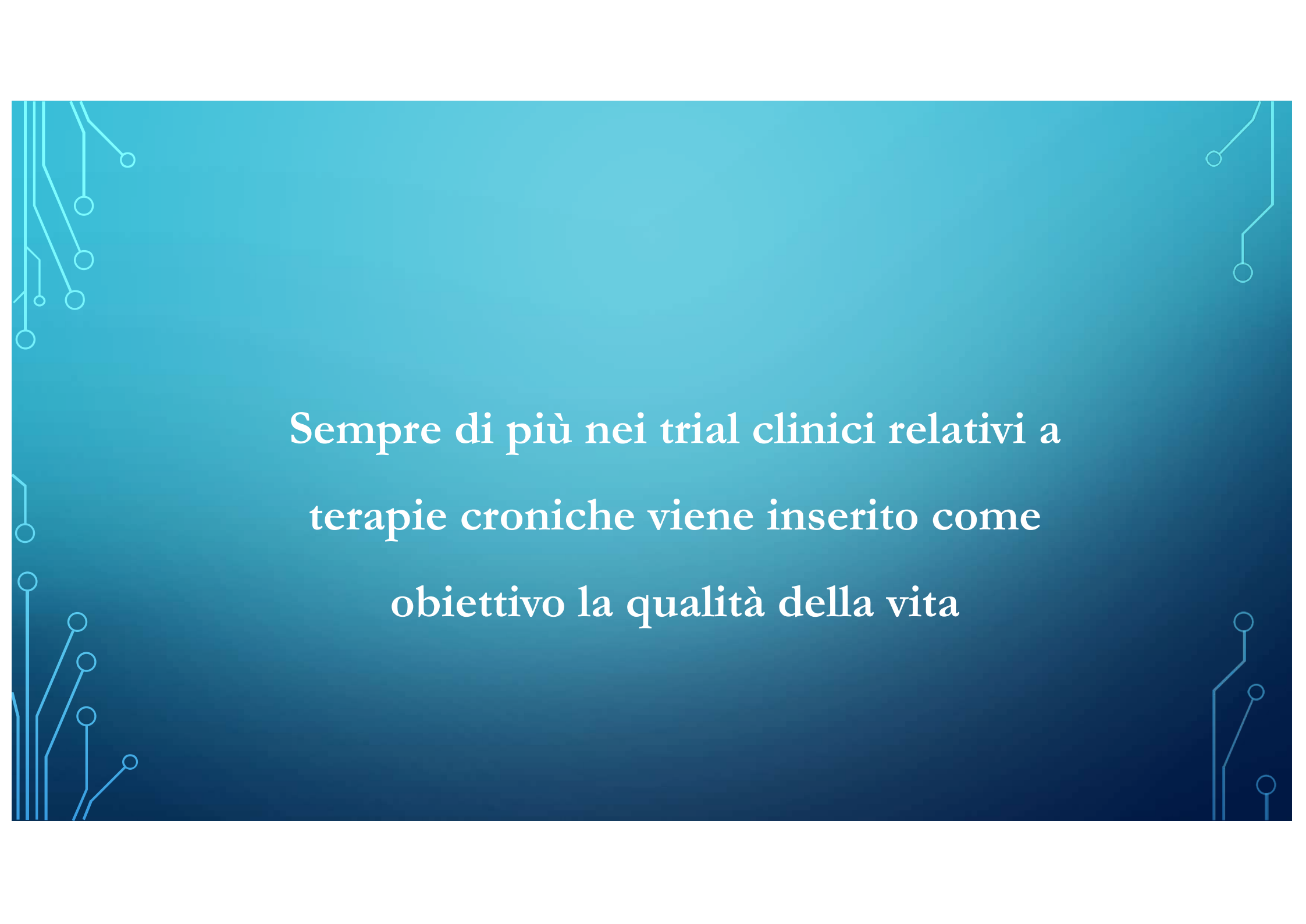


Freemantle, N. et al. JAMA 2003;289:2554-2559.

# Valutazione degli end-points:

Metodi obiettivi e rigorosi

Cecità



Sempre di più nei trial clinici relativi a  
terapie croniche viene inserito come  
obiettivo la qualità della vita

Il ruolo della Qualità della Vita nel beneficio netto di una terapia per una patologia cronica.



□ Fattori correlati al farmaco   ○ Fattori correlati al paziente   ▒ Esiti



## Qualità della vita

La qualità della vita viene indagata attraverso questionari complessi che tengono conto dei diversi domini che compongono la sfera della salute

I questionari devono essere somministrati prima, durante e dopo il trattamento che si vuole valutare

Uno dei campi dove maggiormente viene studiata la qualità della vita correlata ad una terapia è quello **oncologico**

# Criteria fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Definizione chiara degli **obiettivi** (end-points) dello studio
- Analisi dei risultati in base a “**intention to treat**” o “**by treatment**”

## Analisi dei risultati

**Intention to treat:** i risultati vengono analizzati tenendo conto anche dei soggetti che si intendevano trattare e che per qualche motivo non sono stati trattati

In questo modo la randomizzazione è l'unico elemento che determina la formazione dei gruppi

# IL PROTOCOLLO DI STUDIO

è il documento formale in cui:



- si descrivono rigorosamente il razionale della ricerca, gli obiettivi specifici, il disegno dello studio e la metodologia di esecuzione
- si fissano le linee guida di comportamento alla luce dei risvolti etici della sperimentazione

# IL PERCORSO OPERATIVO

**Definizione degli obiettivi della ricerca**

**Pianificazione della ricerca**

**Conduzione della ricerca**

**Analisi dei dati**

**Elaborazione delle conclusioni**

## OBIETTIVO DELLA RICERCA



La definizione degli obiettivi della ricerca presuppone la fissazione di una ipotesi di lavoro in cui siano contenuti gli elementi base della ricerca stessa, quindi:

- La definizione del trattamento
- La scelta degli End Points
- Il gruppo di controllo e relativo trattamento
- La scelta dei pazienti

# IL TRATTAMENTO



La definizione del trattamento implica la definizione di un preciso schema di somministrazione relativamente a :

- **POSOLOGIA**
- **EVENTUALI MODIFICHE DEL DOSAGGIO**
- **DURATA DELLA SOMMINISTRAZIONE**

## PIANIFICAZIONE DELLA RICERCA

- **RANDOMIZZAZIONE** : l'assegnazione dei trattamenti a confronto viene fatta casualmente sui soggetti arruolati
- **CECITA'** : l'assegnazione dei trattamenti viene fatta senza che ci sia conoscenza da parte del soggetto (singola) o del soggetto e dello sperimentatore (doppia) di quale trattamento sia stato assegnato





## LA CONDUZIONE DELLA RICERCA



Anche nella conduzione della ricerca vanno perseguiti alcuni principi metodologici:

- **Reclutamento dei pazienti che garantisca la rappresentatività del campione**
- **Accuratezza e precisione nella raccolta dei dati**
- **Scelta adeguata dei centri che dovranno condurre la sperimentazione**

## ANALISI DEI RISULTATI



L'analisi dei risultati viene fatta con il supporto dell'analisi statistica che deve :

- Fornire una visione globale e di dettaglio dei risultati
- Valutare la significatività statistica, ossia fornire la certezza che i risultati della ricerca siano estensibili ad una popolazione più vasta che non il campione, eliminando la possibilità che essi siano dovuti al caso

# LE CONCLUSIONI



Le conclusioni dello studio sono riassunte in un rapporto di ricerca che evidenzia:

- Le motivazioni della ricerca
- La metodologia usata
- I risultati ottenuti
- La discussione dei risultati

# Criteria fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Definizione chiara degli **obiettivi** (end-points) dello studio
- Analisi dei risultati in base a “**intention to treat**” o “by treatment”
- **Eticità** della sperimentazione
- **Consenso informato** dei partecipanti

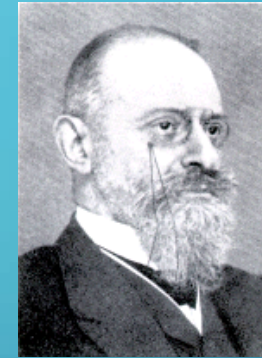
## Sperimentazione clinica ed etica: un dibattito che nasce nel '800

1892 Il dottor Neisser inietta a prostitute inconsapevoli  
1893 del siero di pazienti  
1894 affetti da sifilide, infettandole

29 dicembre del 1900: circolare del Ministero degli affari sociali, educazione e medicina della Prussia che vieta la sperimentazione senza consenso

Ai primi del '900 il medico russo Smidovich pubblica *The confessions of a physician* dove ricostruisce le pratiche cliniche in tutto il mondo e in vari settori della ricerca, mettendo in luce i notevoli problemi etici esistenti

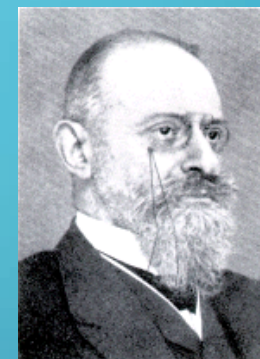
In Italia nel 1871 il *Monitore dei Tribunali* si interroga, in un editoriale, sugli aspetti etici e giuridici delle sperimentazioni farmacologiche



Albert Neisser (1855-1916)

## Sperimentazione clinica ed etica: un dibattito che nasce nel '800

Ai primi del '900 il medico russo Smidovich pubblica *The confessions of a physician* dove ricostruisce le pratiche cliniche in tutto il mondo e in vari settori della ricerca, mettendo in luce i notevoli problemi etici esistenti



Albert Neisser (1855-1916)

In Italia nel 1871 il *Monitore dei Tribunali* si interroga, in un editoriale, sugli aspetti etici e giuridici delle sperimentazioni farmacologiche

## Le tragedie della sperimentazione non etica



Dr. Joseph Mengele (1911-?)

La sperimentazione umana nei  
lager nazisti e giapponesi



Josef Mengele fu il dottor-morte, colui che oggi è meglio conosciuto come "l'angelo della morte" o "l'angelo nero di Auschwitz, colui che sterminò migliaia di ebrei, utilizzandoli come cavie umane, in esperimenti indicibili, volti a ricercare il gene per la creazione di quella che, nel delirio nazista, doveva essere la pura razza ariana.

## Le tragedie della sperimentazione non etica

### Lo scandalo del "Tuskegee Syphilis Study"

Per quarant'anni (1932-1972), il servizio sanitario pubblico degli Stati Uniti ha condotto un esperimento su 399 agricoltori afroamericani malati di sifilide – per lo più analfabeti residenti di Tuskegee, una delle più povere contee dell'Alabama.

Non fu mai detto loro di che malattia stessero soffrendo, furono solamente informati che sarebbero stati curati per “problemi legati al sangue” (“bad blood”). Inoltre, i ricercatori non somministrarono loro alcun trattamento appropriato, al fine di osservare la “naturale evoluzione” della sifilide non trattata; la malattia venne così deliberatamente lasciata degenerare sino all'ultimo stadio. Anche quando fu scoperta la penicillina, nel 1940, questa venne loro negata.



## Le tragedie della sperimentazione non etica

### Lo scandalo del "Tuskegee Syphilis Study"

Il servizio sanitario Usa difese il merito scientifico dell'esperimento, ma sui relativi effettivi benefici non fu mai fatta chiarezza. Il governo americano pose fine all'esperimento dopo che la vicenda comparve sulla stampa nel 1972, e successivamente assicurò agli uomini di Tuskegee il trattamento efficace per curare la sifilide. Il 16 maggio 1997 il presidente Clinton pose scuse formali agli ultimi otto sopravvissuti, definendo il programma "profondamente immorale e razzista" (NdT).

## Le tragedie della sperimentazione non etica

Nel 1953 sempre negli USA viene autorizzata la sperimentazione degli effetti di armi chimiche, biologiche e atomiche su “volontari” (prigionieri comuni o militari)



**L'efficacia dei farmaci è un  
piatto della bilancia.**

**L'altro piatto è rappresentato  
dalle reazioni avverse**

**LA SPERIMENTAZIONE CHE COINVOLGE SOGGETTI UMANI DEVE  
ESSERE STRETTAMENTE REGOLAMENTATA**



Il processo di Norimberga



## CODICE DI NORIMBERGA (1947)

1. Il **consenso volontario** del soggetto umano è assolutamente **essenziale**.
2. L'esperimento dovrà essere tale da fornire **risultati utili al bene della società**, e **non altrimenti ricavabili** con mezzi o metodi di studio.
3. L'esperimento dovrà essere impostato e basato sui **risultati della sperimentazioni su animali** e sulla conoscenza della storia naturale del morbo.
4. L'esperimento dovrà essere condotto in modo tale da **evitare ogni sofferenza o lesione fisica o mentale che non sia necessaria**.
5. Non si dovranno condurre esperimenti ove vi sia già **a priori ragione di credere che possa sopravvenire la morte** o un'infermità invalidante.

## CODICE DI NORIMBERGA (1947)

6. Il **grado di rischio da correre** non dovrà oltrepassare quello determinato dalla **rilevanza umanitaria del problema** che l'esperimento dovrebbe risolvere.

7. Particolari attenzioni dovranno essere usate al fine di mettere al riparo il soggetto dell'esperimento da **possibilità** anche **remote di lesione, invalidità o morte**.

8. L'esperimento dovrà essere condotto solo da **persone scientificamente qualificate**.

9. Nel corso dell'esperimento il **soggetto umano** dovrà avere la **libera facoltà di porre fine ad esso** se ha raggiunto uno stato fisico o mentale per cui gli sembra impossibile continuarlo.

10. Durante l'esperimento lo **scienziato** responsabile deve essere pronto a **interromperlo in qualunque momento** se è indotto a credere che la continuazione dell'esperimento comporterebbe probabilmente lesioni, invalidità o morte per il soggetto umano.

# SIGNIFICATO ETICO DELLA SPERIMENTAZIONE

- “il progresso della medicina si fonda sulla ricerca, che in ultima analisi deve basarsi parzialmente sulla sperimentazione su soggetti umani”
- “agli **interessi del soggetto** va sempre accordata la **priorità** sugli **interessi della scienza** e della società”

**Dichiarazione di Helsinki** sui principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani-1964

# LA DICHIARAZIONE DI HELSINKI (1964)

Insieme dei principi etici che devono guidare la ricerca biomedica

La dichiarazione di Helsinki definisce chiaramente che l'obiettivo primario della ricerca biomedica è quello di conoscere le cause, l'evoluzione e gli effetti delle malattie e migliorare gli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici, nel pieno rispetto di tutti gli esseri umani, proteggendone la salute ed i diritti.



# GCP GOOD CLINICAL PRACTICE

Linee guida per la buona pratica clinica definite da **ICH** (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)

Sono uno standard internazionale di etica e qualità scientifica da applicare alla progettazione, conduzione, registrazione e relazione dei risultati di studi clinici che coinvolgono soggetti umani.

Sono state adottate dall'Unione Europea nel 1996 e sono state recepite in Italia con DM 15 luglio 1997.

# ETICITÀ

**Non è etico** effettuare una sperimentazione mal pianificata o mal eseguita

**Non è etico** condurre una sperimentazione che non si preveda possa portare dei benefici reali alla collettività (etica collettiva)

**Non è etico** non assicurare il miglior trattamento a ciascun paziente (etica individuale)

Uno degli aspetti più problematici è quello di assicurare un giusto **bilanciamento** tra l'etica collettiva e quella individuale

# INFORMARE SEMPRE SUI RISCHI

## Possibili rischi:

- Nuovi farmaci o terapie non sempre sono superiori (o uguali) alle cure già disponibili
- Anche se il nuovo trattamento ha dei benefici non è detto che lavori bene in ogni paziente
- Ovviamente conosciamo molto meno sulla sicurezza di un nuovo farmaco

# COME SALVAGUARDARE I DIRITTI DEI PAZIENTI?

- Consenso informato
- Ruolo dei Comitati Etici
- Data safety and monitoring boards (DSMBs)

# CONSENSO INFORMATO

Strumento attraverso il quale vengono fornite al paziente informazioni sullo studio al quale si propone di partecipare i possibili rischi e gli eventuali benefici.

L'obbligatorietà del consenso sancisce il diritto del paziente ad avere tutte le informazioni che possono essergli utili e l'assoluta volontarietà della partecipazione.

# Comitati Etici

I comitati etici sono **organismi indipendenti** che hanno la responsabilità di garantire la **tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione** e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.

Ove non già attribuita a specifici organismi, i comitati etici possono svolgere anche funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona.

I comitati etici, inoltre, possono proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica”.

# Comitati Etici

i comitati etici sono costituiti da **esperti indipendenti** e dovranno comprendere almeno:

- a) tre clinici;
- b) un medico di medicina generale territoriale;
- c) un pediatra;
- d) un biostatistico;
- e) un farmacologo;
- f) **un farmacista del servizio sanitario regionale**;
- g) in relazione agli studi svolti nella propria sede, il direttore sanitario o un suo sostituto permanente e, nel caso degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, il direttore scientifico della istituzione sede della sperimentazione;
- h) un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale;
- i) un esperto di bioetica;
- j) un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione;
- k) un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti;
- l) un esperto in dispositivi medici;
- m) in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con il dispositivo medico in studio, un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata;
- n) in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, un esperto in nutrizione;
- o) in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive, un esperto clinico del settore;
- p) in relazione allo studio di genetica, un esperto in genetica.

## Comitato etico



Il comitato etico deve emettere il proprio **parere prima dell'inizio** di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale e' stato interpellato.

Il comitato etico, durante il periodo di esame puo' **chiedere di acquisire informazioni integrative.**



# Comitato etico



D.L. 24-06-2003

Nel caso di sperimentazioni cliniche **multicentriche** il **parere** motivato sulla sperimentazione stessa e' espresso **dal comitato etico** della struttura italiana alla quale afferisce lo sperimentatore **coordinatore** per l'Italia, entro trenta giorni ...

## Sperimentazioni cliniche di fase IV

- Studi clinici effettuati dopo la registrazione
- Impiego del farmaco nella formulazione, via di somministrazione, indicazione, dosaggio e schema posologico approvati dall'autorità regolatoria
- Gli studi di fase IV si distinguono in :
  - **Osservazionali**
  - **Interventistici** – l'assegnazione del trattamento e/o specifici interventi sono guidati da quanto previsto nel protocollo di studio.

---

# Sperimentazioni cliniche di fase IV

## (post-marketing)

---

### **DURATA**

- indefinita

### **SOGGETTI**

- tutti i soggetti esposti a un determinato trattamento

### **OBIETTIVI**

- rilevazione di risposte rare
  - effetto dell'interazione con altri trattamenti
-

# Sperimentazioni cliniche di fase IV

Studi **PASS** (Post approval **Safety Study**)

Studi **PAES** (Post approval **Efficacy Study**)

Profilo di attività e sicurezza del farmaco nella pratica clinica, un contesto diverso da quello sperimentale testato negli studi registrativi

## Sperimentazioni no - profit.

D.M. 17-12-2004

- Sperimentazioni finalizzate **non a** interesse privato o a **fini di lucro**, ma per interesse pubblico.
- Sperimentazioni connotabili come **rilevanti per il miglioramento della pratica clinica** e, come tali, parte integrante dell'assistenza sanitaria.
- Sperimentazioni **finalizzate non al medicinale** in quanto tale o al suo sviluppo **ma alle strategie terapeutiche**. es. definire il miglior regime terapeutico (rischio/beneficio) di farmaci approvati; miglioramento dell'uso terapeutico dei farmaci (es. stabilendo migliori protocolli individuando associazioni o usi sequenziali di farmaci o di farmaci piu' altri interventi -chirurgia, radioterapia - piu' efficaci ecc.).

## Sperimentazioni no - profit.

- Sperimentazioni **rilevanti per la salute pubblica** con obiettivi: di evidente beneficio per i pazienti e/o per il rapporto costo/efficacia del sistema sanitario; in grado di offrire opportunita' aggiuntive alle prospettive terapeutiche e di salute ai pazienti; in grado di ottimizzare la qualita' delle prestazioni assistenziali.
- Sperimentazioni in cui l'obiettivo di reale miglioramento della pratica clinica sia garantito da: **la rilevanza del protocollo; la particolarita' della patologia;** la tipologia del trattamento.



# **La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia**

---

**16° Rapporto nazionale  
2017**

### Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente

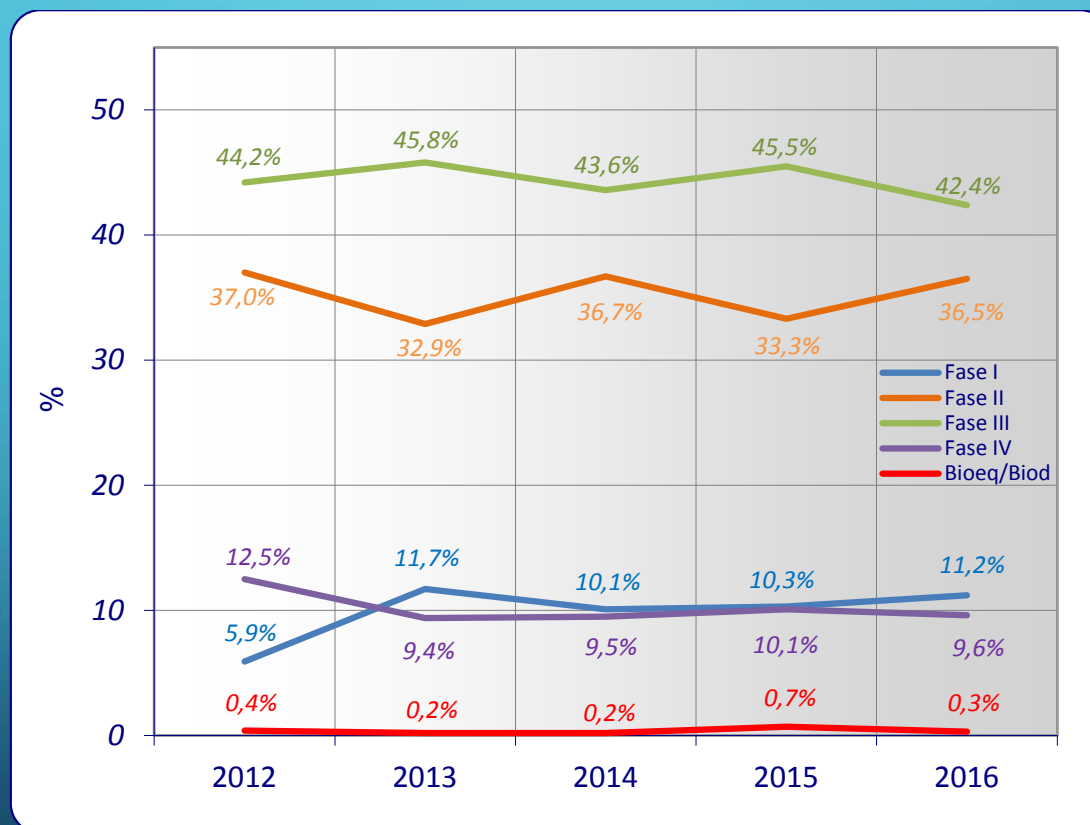
(parere unico favorevole rilasciato dal Comitato etico del centro coordinatore tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2012 e autorizzazione rilasciata da AIFA a partire dal 2013)

Anno	SC
2000	557
2001	605
2002	560
2003	568
2004	624
2005	664
2006	778
2007	796
2008	880
2009	761
2010	670
2011	676
2012	697
2013	583
2014	592
2015	672
2016	660
<b>Totale</b>	<b>11.343</b>



# N. Sperimentazioni Cliniche in Italia dal 2012 al 2016

Sperimentazioni per anno e fase  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.204



### Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia (quinquennio)

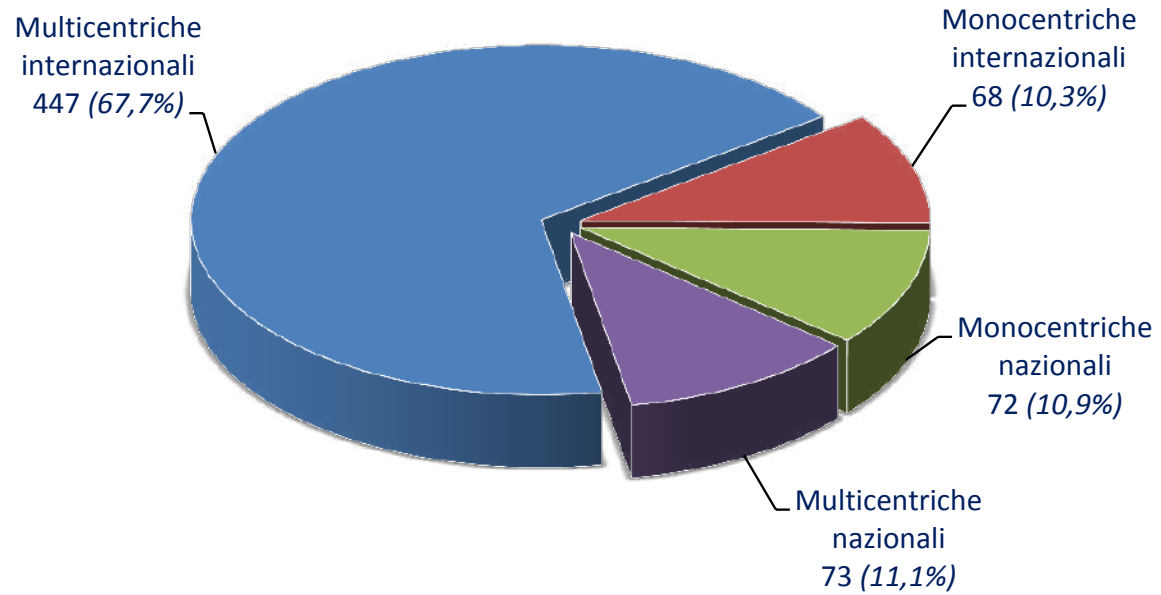
Anno	SC in UE *	SC in Italia **	% Italia / UE
2012	3.943	697	17,7
2013	3.383	583	17,2
2014	3.249	592	18,2
2015	3.918	672	17,2
2016	3.255	660	20,3

\* numero di studi caricati nel sistema europeo

\*\* numero di studi autorizzati dall’Autorità competente

### Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali

SC autorizzate nel 2016: 660



### Sperimentazioni per età dei soggetti previsti

SC autorizzate nel 2016: 660

Fasce di età	2016	
	SC	%
Adulti (18-64 anni) e Anziani ( $\geq 65$ anni)	501	75,9
Minori ( $< 18$ anni)	57	8,6
Adulti (18-64 anni)	41	6,2
Minori ( $< 18$ anni), Adulti (18-64 anni) e Anziani ( $\geq 65$ anni)	28	4,2
Minori ( $< 18$ anni) e Adulti (18-64 anni)	24	3,6
Anziani ( $\geq 65$ anni)	9	1,4
<b>Totale</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

### Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate nel 2016: 660 di cui 623 (94,4%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC 2016	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod	
			SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	311	49,9	52	16,7	127	40,8	117	37,6	13	4,2	2	0,6
N Sistema nervoso	59	9,5	0	0,0	21	35,6	30	50,8	8	13,6	0	0,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	47	7,5	2	4,3	12	25,5	27	57,4	6	12,8	0	0,0
B Sangue e organi emopoietici	43	6,9	2	4,7	5	11,6	29	67,4	7	16,3	0	0,0
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	41	6,6	2	4,9	15	36,6	17	41,5	7	17,1	0	0,0
V Vari	29	4,7	2	6,9	17	58,6	8	27,6	2	6,9	0	0,0
C Sistema cardiovascolare	27	4,3	0	0,0	11	40,7	12	44,4	4	14,8	0	0,0
D Dermatologici	12	1,9	1	8,3	2	16,7	5	41,7	4	33,3	0	0,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	12	1,9	0	0,0	5	41,7	4	33,3	3	25,0	0	0,0
S Organi di senso	12	1,9	0	0,0	3	25,0	6	50,0	3	25,0	0	0,0
M Sistema muscolo-scheletrico	11	1,8	3	27,3	3	27,3	5	45,5	0	0,0	0	0,0
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	10	1,6	1	10,0	4	40,0	4	40,0	1	10,0	0	0,0
R Sistema respiratorio	9	1,4	0	0,0	3	33,3	4	44,4	2	22,2	0	0,0
<b>Totale</b>	<b>623</b>	<b>100,0</b>	<b>65</b>	<b>10,4</b>	<b>228</b>	<b>36,6</b>	<b>268</b>	<b>43,0</b>	<b>60</b>	<b>9,6</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>

La stessa sperimentazione può coinvolgere più farmaci in test e quindi essere conteggiata in diverse classificazioni ATC.

### Sperimentazioni per disegno dello studio

SC autorizzate nel 2016: 660

#### a) Per randomizzazione

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Randomizzato	419	63,5	11	1,7	430	65,2
Non randomizzato	23	3,5	197	29,8	220	33,3
Non spec. *	0	0,0	10	1,5	10	1,5
<b>Totale</b>	<b>442</b>	<b>67,0</b>	<b>218</b>	<b>33,0</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

#### b) Per blinding

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
In aperto	174	26,4	181	27,4	355	53,8
Doppio cieco	257	38,9	0	0,0	257	38,9
Singolo cieco	11	1,7	0	0,0	11	1,7
Non spec. *	0	0,0	37	5,6	37	5,6
<b>Totale</b>	<b>442</b>	<b>67,0</b>	<b>218</b>	<b>33,0</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

#### c) Per assegnazione del trattamento

Disegno	Controllato		Non controllato		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Gruppi paralleli	322	48,8	3	0,5	325	49,2
Cross over	25	3,8	0	0,0	25	3,8
Non spec. *	95	14,4	215	32,6	310	47,0
<b>Totale</b>	<b>442</b>	<b>67,0</b>	<b>218</b>	<b>33,0</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

\* informazione non presente in CTA

**Sperimentazioni per finalità**  
SC autorizzate nel 2016: 660

Finalità	2016	
	SC	%
Sicurezza	615	93,2
Efficacia	603	91,4
Terapia	358	54,2
Farmacocinetica	329	49,8
Farmacodinamica	211	32,0
Farmacogenomica	121	18,3
Studio dose-risposta	107	16,2
Farmacogenetica	101	15,3
Profilassi	46	7,0
Farmacoeconomia	39	5,9
Diagnosi	20	3,0
Bioequivalenza	5	0,8

La stessa sperimentazione può comprendere più finalità e quindi essere conteggiata più volte.

# Evidence Based Medicine

La “forza” dell’evidenza in relazione al tipo di studi effettuati

Livello	Tipo di studi
1	Megatrial
2	Meta-analisi
3	Trial Clinici Randomizzati
4	Studi di coorte controllati
5	Studi caso-controllo
6	Serie di casi
7	Opinioni di esperti senza riferimenti ad un tipo di studio sopracitato



## Rassegne tradizionali

- Mix inestricabile tra studi originali e opinione dell'autore, perché non sono basate su una ricerca sistematica delle evidenze disponibili, ma su una selezione  
Obiettivi molto ampi (epidemiologia, eziologia, anatomia patologica, presentazione clinica, diagnosi, prognosi, prevenzione e trattamento)
- Il processo di selezione, interpretazione e sintesi delle evidenze non è reso esplicito e risulta poco riproducibile e non verificabile

Strumento utile per una conoscenza generica, ma poco utile per fornire risposte quantitative a specifici quesiti clinici.

## Studi Osservazionali

1. Valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di pazienti,
2. Approfondimenti sull'efficacia nella pratica clinica,
3. Verifica dell'appropriatezza prescrittiva,
4. Valutazioni di tipo farmacoeconomico.

## Studi Osservazionali

Non comportano  
rischi aggiuntivi per i  
pazienti



Procedure  
differenziate rispetto  
a quanto previsto  
negli studi clinici  
sperimentali

## Studi osservazionali riguardanti farmaci

1. Il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
2. La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica;
3. La decisione di prescrivere il farmaco al singolo paziente deve essere del tutto indipendente da quella di includere il paziente stesso nello studio;
4. Le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente

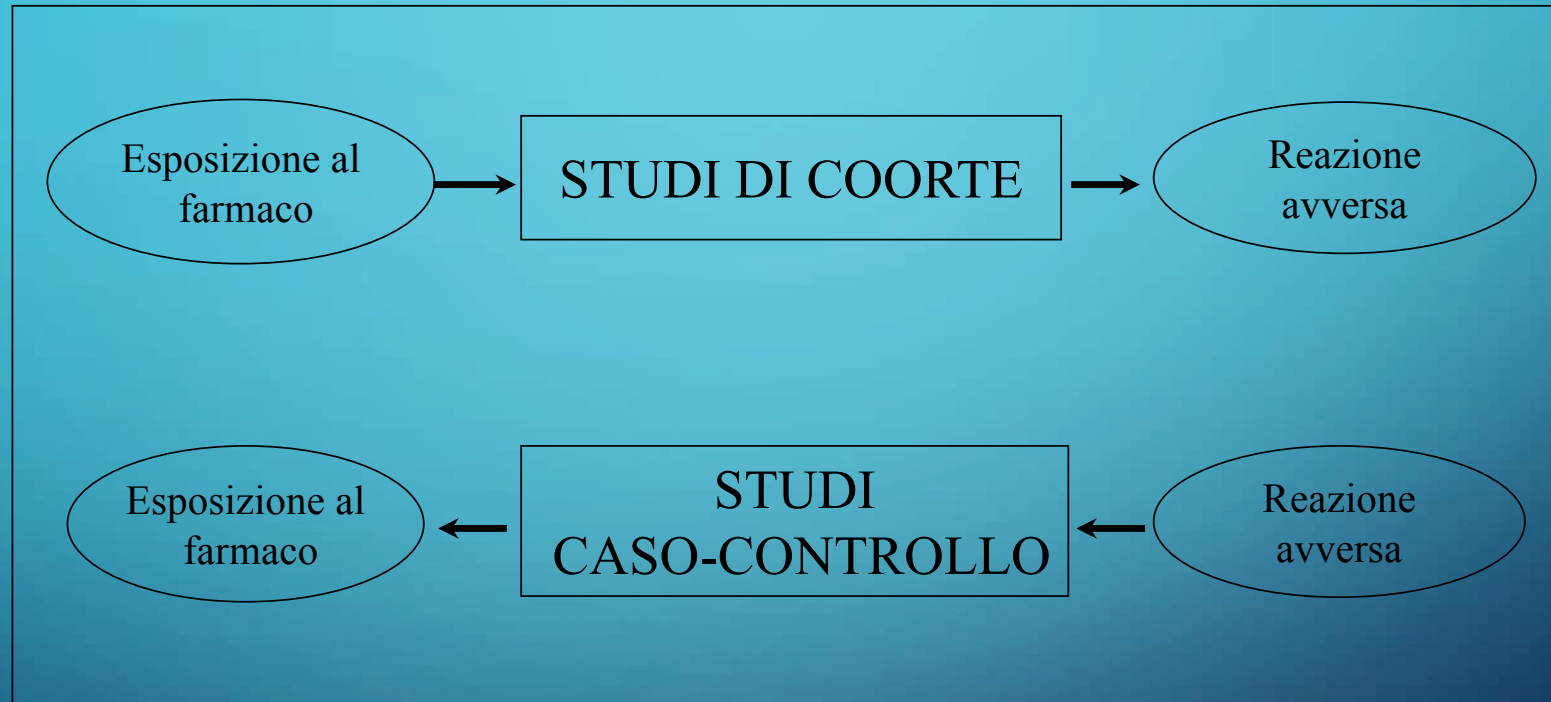


## Tipologia di studi osservazionali:

1. studi di coorte prospettici
2. altri studi osservazionali:
  - a) studi di coorte retrospettivi
  - b) studi caso-controllo
  - c) studi solo su casi (“case cross-over” e “case series”)
  - d) studi trasversali
  - e) studi di appropriatezza

**\*in ciascuno degli studi indicati possono essere anche presenti obiettivi di valutazione economica dell'uso dei farmaci (farmacoeconomia)**

## Studi di coorte e studi caso-controllo



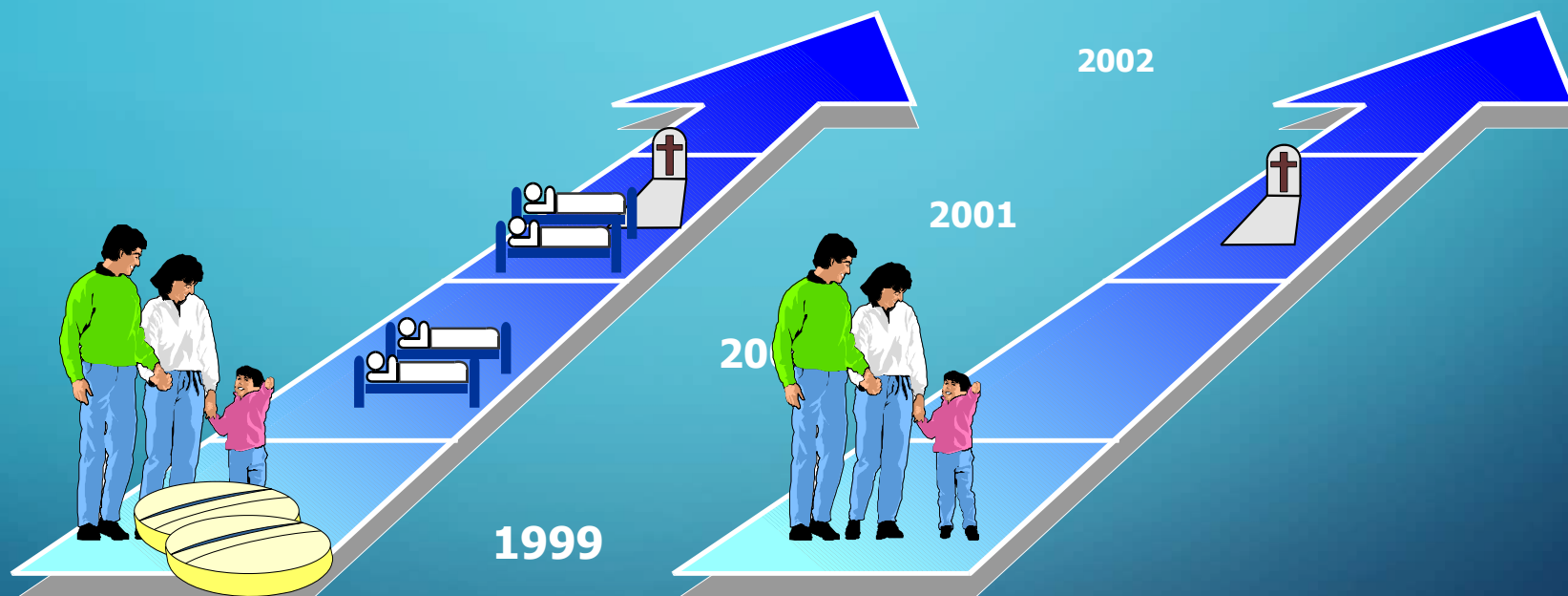
**Gli studi di coorte sono tipicamente prospettici mentre gli studi caso-controllo sono retrospettivi (anche se il reclutamento può essere prospettico)**

# GLI STUDI DI COORTE

- **Coorte:** qualunque gruppo di individui che condividono una determinata caratteristica: l'anno di nascita, la professione, l'uso di un farmaco, ecc.
- Negli studi di coorte su soggetti utilizzatori di farmaci l'incidenza dell'evento in studio (per esempio mortalità) fra gli individui utilizzatori del farmaco A viene confrontata con quella dei non utilizzatori (o con quella degli utilizzatori del farmaco B)

# LO STUDIO DI COORTE

## INCIDENZA DELLA PATOLOGIA



Gruppo A trattato  
con il farmaco

Gruppo B  
controllo



## RUOLO DELLA POPOLAZIONE DI CONFRONTO

- Popolazione in tutto simile a quella degli esposti (per i fattori di rischio dell'evento) tranne che nell'esposizione in studio
- Serve a stimare l'incidenza dell'evento nel gruppo degli esposti, in assenza dell'esposizione

## SCHOOL-BASED HEPATITIS B VACCINATION PROGRAMME AND ADOLESCENT MULTIPLE SCLEROSIS

*(SADOVNICK & SCHEIFELE, LANCET, 2000)*

- ❖ Incidenza di sclerosi multipla, prima e dopo l'inizio del programma di vaccinazione negli adolescenti
- ❖ Coorte di vaccinati: 289.651 adolescenti seguiti in media per 3,3 anni (periodo ott. 92 - set. 98)
- ❖ Popolazione di confronto: 288.657 adolescenti seguiti in media per 3,9 anni (periodo gen. 86 - set. 92)

## SCHOOL-BASED HEPATITIS B VACCINATION PROGRAMME AND ADOLESCENT MULTIPLE SCLEROSIS

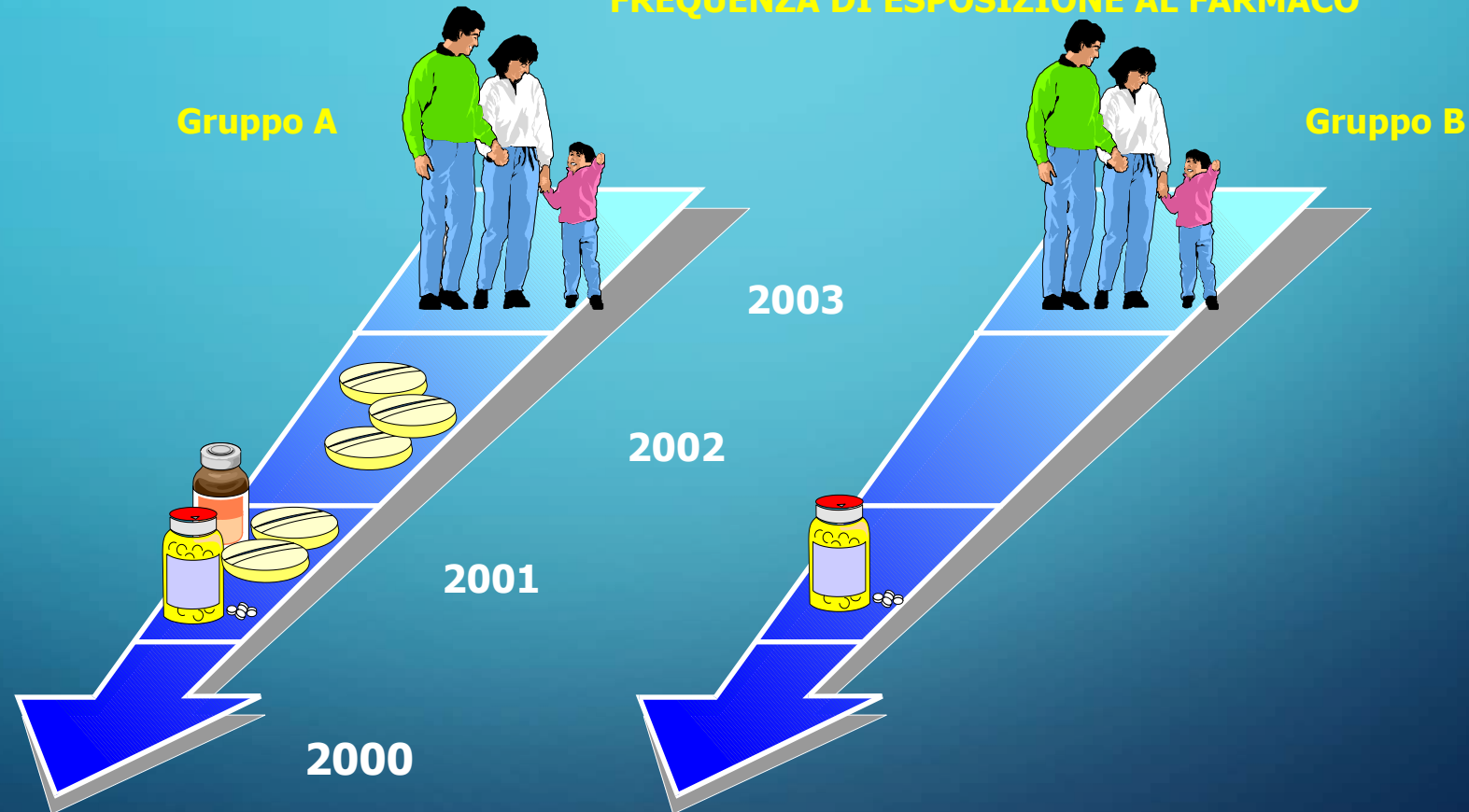
(SADOVNICK & SCHEIFELE, LANCET, 2000)

	Post Vaccinazione	Pre Vaccinazione
Adolescenti con SM	5	9
Totale adolescenti	289.651	288.657

- Incidenza vaccinati =  $5 / 289.651 = 1,7/100.000$
- Incidenza non vaccinati =  $9 / 288.657 = 3,1/100.000$

# LO STUDIO CASO - CONTROLLO

FREQUENZA DI ESPOSIZIONE AL FARMACO



# IPOTESI DI STUDIO

## (DEFINIZIONE DELL'OUTCOME)

- Il sospetto di un'associazione tra farmaco ed evento avverso (segnale), può provenire da diverse fonti (es. segnalazione spontanea di ADR, studi clinici pre-marketing, case-reports da parte di medici attenti, etc.).
- Per confermare l'associazione sono necessari studi epidemiologici nei quali sono indicati chiaramente sia il fattore di esposizione sospettato che l'outcome di interesse.

### **Esempio**

**E' stato osservato un forte aumento dei livelli (normale: 0-150 U/L) di fosfochinasi (CK) in soggetti sottoposti a terapia con statine. Pertanto la nostra ipotesi di studio sarà che:**

**Le statine (fattore di esposizione) aumentano il rischio di patologie a carico della muscolatura striata (Outcome).**

## IPOTESI DI STUDIO (SCELTA DELLO STUDIO)

- Gli studi caso-controllo identificano individui con (casi) e senza (controlli) una particolare patologia o condizione (outcome).
- Successivamente la prevalenza del fattore di esposizione viene misurata retrospettivamente in ogni gruppo.
- Se la prevalenza tra casi e controlli è differente, sarà possibile affermare che l'esposizione può essere associata ad un aumento o ad una diminuzione del rischio di sviluppare l'outcome di interesse.

### **Esempio**

**Casi:** Soggetti con diagnosi di mialgia, miopatia, rabdomiolisi, etc. nei quali è confermato un livello di CK > 1500 U/L.

**Controlli:** Individui con caratteristiche sovrapponibili a quelle dei casi ma senza l'outcome di interesse.

**Esposizione:** Uso di statine (molecola, dose, durata).

## Perché uno studio caso-controllo?

- Valutazione di un ampio numero di fattori di rischio (es. diverse statine, interazioni, etc).
- Valutazione di outcome rari o con un lungo periodo di latenza (es. Miopatia da statine anche dopo 10 mesi di terapia)
- Efficacia in termini di tempo e di costi (raccolta retrospettiva, analisi dei soggetti quando l'evento si è già verificato)

# Identificazione e selezione dei pazienti (1)

## Quali casi?

- Evidenza (clinica, diagnostica) che i casi soffrono della patologia o condizione sotto osservazione.
- Esclusione dei casi che hanno la patologia o condizione sotto osservazione causata da fattori di rischio diversi da quello per il quale si cerca l'associazione.

### **Esempio**

**Verranno esclusi tutti i casi con le seguenti condizioni:**

**(1) traumi, (2) pancreatite acuta, (3) infezioni batteriche e virali, (4) anomalie metaboliche o strutturali a carico della muscolatura striata.**

**Verranno anche esclusi anche quei casi che assumono farmaci nefrotossici ed epatotossici, o senza la determinazione della CK sierica.**



## Identificazione e selezione dei pazienti (2)

### Quali controlli?

- Stessi criteri di selezione adottati per i casi
- Caratteristiche simili ai casi (*matching*)
- Selezionati dalla stessa popolazione di provenienza dei casi

#### **Esempio**

**Per ogni caso identificato verranno selezionati 2 controlli che rispondono alle stesse caratteristiche dei casi in termini di età, sesso, area di pratica, data diagnosi.**

# SORGENTI DI RACCOLTA DATI (1)

*Per qualunque metodo di raccolta dati scelto, è importante assicurare un'informazione non influenzata dalla condizione del soggetto (es. casi e controlli).*

- Questionari postali (*recall bias*)
- Interviste (*observer bias*)
- Uso di banche dati

## Sorgenti di raccolta dati (2)

### **Vantaggi nell'uso di banche dati:**

- Numerosità e rappresentatività del campione  
(*minimizzazione del selection bias*)
- Obiettività dell'informazione  
(*minimizzazione del recall bias*)
- Velocità nella raccolta dell'informazione  
(*minimizzazione del tempo e dei costi*)

		Tumore polmonare	
		+	-
Fumo	+	a	b
	-	c	d

I risultati di uno **studio di coorte** sono presentati attraverso il valore del **Rischio Relativo (RR)**

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

		Tumore polmonare	
		+	-
Fumo	+	a	b
	-	c	d

I risultati di uno studio caso-controllo sono presentati attraverso il valore dell' **Odds Ratio (OR)**.

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

## Revisioni sistematiche e meta-analisi

Una revisione sistematica è una overview degli studi primari che usa espliciti e riproducibili metodi

Una meta-analisi o revisione sistematica quantitativa, è una sintesi matematica dei risultati di due o più studi che affrontano una stessa ipotesi con la stessa metodologia

Sebbene le meta-analisi possano aumentare la precisione di un risultato, è importante assicurarsi che la metodologia sia applicata correttamente

# Meta-analisi

## Sequenza di operazioni

Definizione dell'obiettivo

Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei trial

Ricerca dei trial di interesse

Analisi critica dei trial inclusi (valutarne la qualità)

Combinare i risultati dei trial (pooling) simili tra loro

Interpretazione che tenga conto delle eventuale eterogeneità inter-trial

## Meta-analisi

Meta-analisi di pochi trial e con un piccolo numero totale di soggetti sono inaffidabili e poco riproducibili

E' difficile combinare insieme trial troppo eterogenei per le caratteristiche dei soggetti, per modalità di trattamento, per end-point, per risultati



# MEGATRIALS

- Sempre più frequenti
- Dimensione del campione  $> 1.000$  -  $> 10.000$
- Multicentrici ( $>100$  -  $> 1.000$ )
- Criteri di inclusione larghi
- Disegno semplice, registrati solo dati essenziali
- End points non equivocabili (es: mortalità)
- Grande potenza statistica: possono evidenziare differenze di efficacia minime fra i trattamenti a confronto.

Topol EJ & Califf RM. Br Heart J 1992; 68: 348

## **PROBLEMI ETICI E LIMITI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE**

**- CONSENSO INFORMATO**

**- TRASPARENZA**

**- BAMBINI, DONNE, ANZIANI**

**- MALATTIE RARE**

**- MALATTIE NEGLETTE**

# RUOLO DEL FARMACISTA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

E' necessario che il farmacista verifichi sempre la corretta gestione dei campioni sperimentali secondo quanto previsto dalla normativa:

- 1. Fase autorizzativa della sperimentazione** (presenza del farmacista nel CE ed in fase distipula del contratto tra promotore ed Azienda Sanitaria)
- 2. Ricezione dei campioni sperimentali** (verifica dell'autorizzazione del CE, sottoscrizione del contratto, idoneità dei campioni sperimentali, correttezza e completezza dell'etichettatura)

# RUOLO DEL FARMACISTA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

3. Conservazione dei campioni sperimentali
4. Invio/consegna allo sperimentatore dei campioni sperimentali
5. Conservazione dei documenti essenziali

# RUOLO DEL FARMACISTA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

6. *Allestimento/ricostituzione dei campioni sperimentali* (es. farmaci oncologici)
7. *Autorizzazione alla produzione di campioni sperimentali*