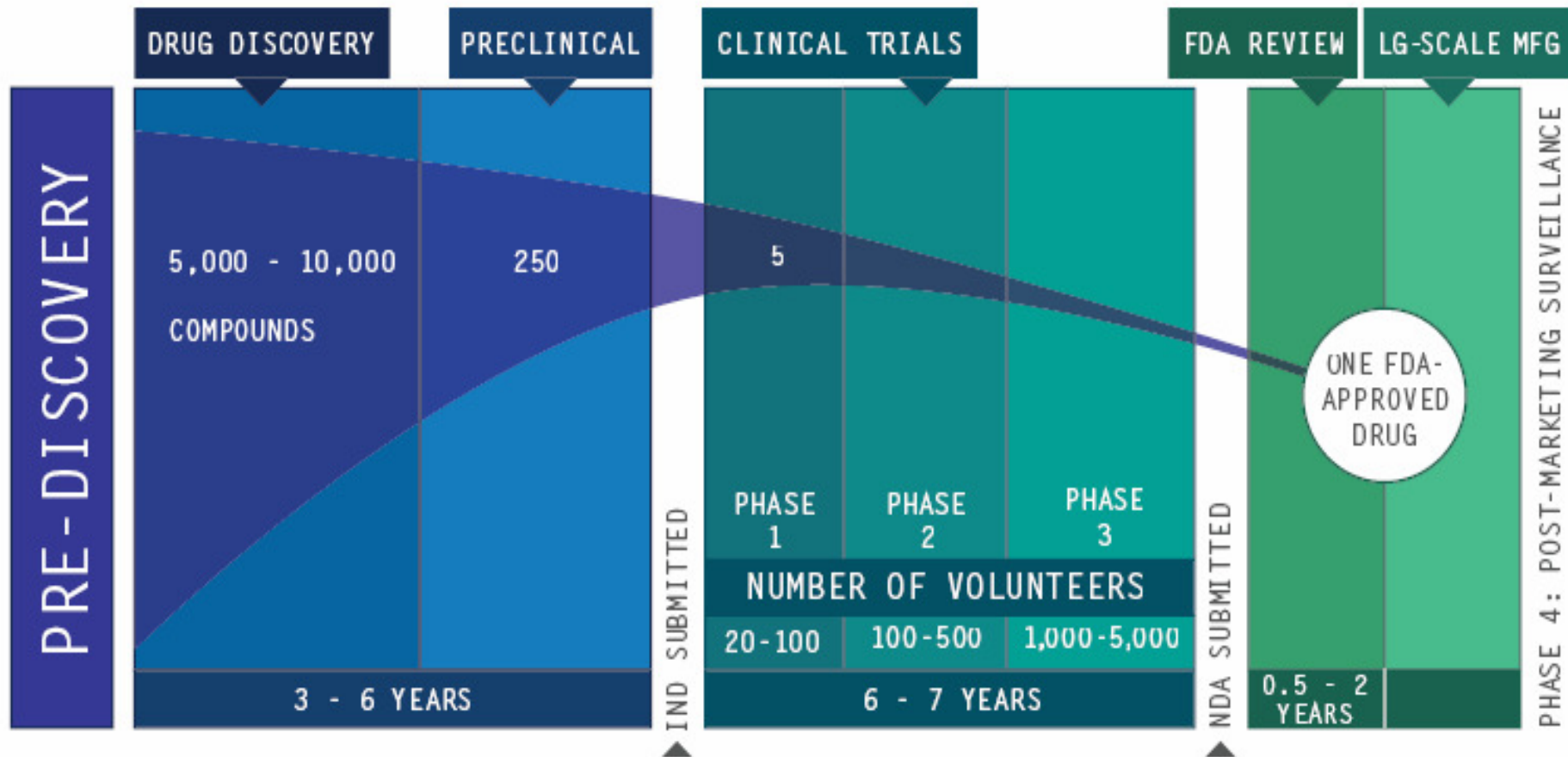


SPERIMENTAZIONE CLINICA

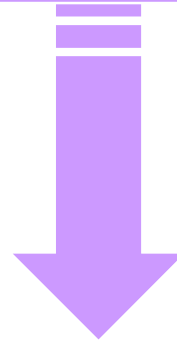
Lo sviluppo di un farmaco



Sperimentazione preclinica

- Profilo farmacologico: descrizione di tutti gli effetti farmacologici riscontrati nell'animale da esperimento

- Profilo tossicologico: tossicità acuta, subacuta e cronica. Tossicità sulla sfera riproduttiva. Teratogenesi, mutagenesi, cancerogenesi.



Sperimentazione clinica

Studio degli effetti del nuovo farmaco sull'uomo, che devono confermare la sicurezza e l'efficacia del composto osservate nella fase preclinica.



DESCRIZIONE CONCLUSIVA DELLA SPERIMENTAZIONE PRECLINICA

La relazione finale dovrà contenere:

1. Informazioni generali :

Data inizio e fine sperimentazione. Indirizzo del centro di ricerche e del laboratorio. Firma del responsabile della sperimentazione.

2. Programma Sperimentale:

Scopo della ricerca. Sistema di saggio utilizzato. Animali utilizzati (specie, ceppo, provenienza, sesso, età, condizioni stabulazione) e cellule utilizzate. Giustificazione della via di somministrazione.

Denominazione, numero di lotto, certificato di analisi del prodotto in esame. Descrizioni delle fasi sperimentali con indicazione dei metodi ed osservazioni, eventuali metodi statistici.

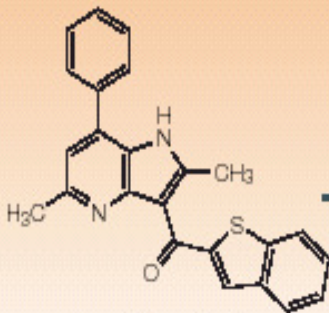
3. Risultati e Conclusioni

FASI NELLO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

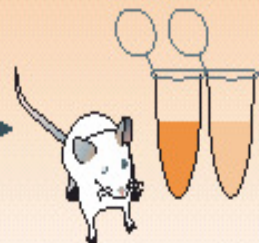
Studi Preclinici



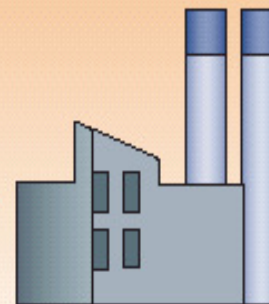
Ricercatori e Scopi della Ricerca



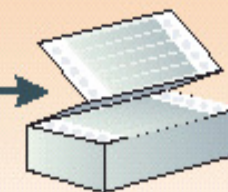
Sintesi di Nuovi Composti Chimici



Test *in vitro* e in Animali. Scelta del farmaco



Formulazione, Sintesi in Larga Scala, Sicurezza negli Animali



Sottomissione dei Dati alla FDA

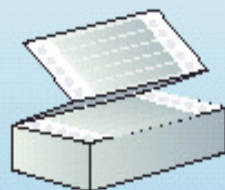
Studi Clinici



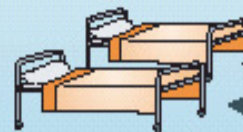
Il Farmaco È Commercializzato

FDA

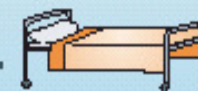
Esame della FDA



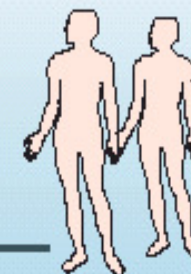
NDA (New Drug Application)



Fase III: Trial Clinici su Molti Pazienti

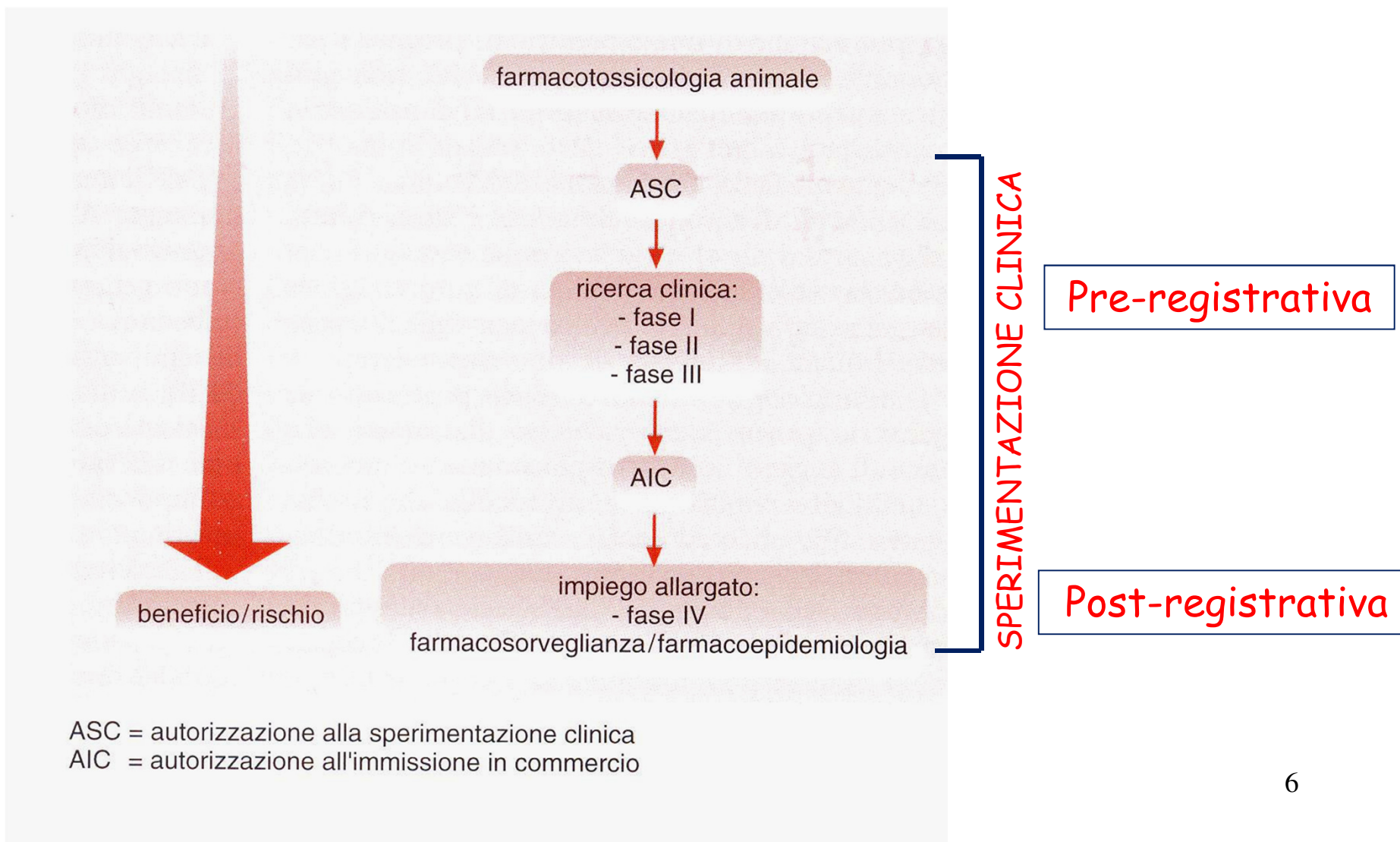


Fase II: Studi su Pazienti (Efficacia)



Fase I: Studi su Soggetti Sani (Tolleranza)

LEGISLAZIONE CONCERNENTE LA SPERIMENTAZIONE CLINICA



Autorità che vigilano sui Trials Clinici

In Italia

La sperimentazione clinica è posta sotto il controllo delle autorità sanitarie pubbliche (AIFA, Istituto Superiore di Sanità, Comitati Etici regionali, Comitati Etici locali) e regolamentata da leggi precise.

In Europa

Per quanto riguarda i paesi dell'UE, dal 1995 esiste una struttura centralizzata (EMA) che ha lo scopo di coordinare e armonizzare le procedure in tutti i paesi dell'Unione Europea.

In USA

Negli Stati Uniti l'autorità competente è la FDA (Food And Drug Administration).

REGOLAMENTAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

1964: LA DICHIARAZIONE DI HELSINKI

elaborata nella XVIII Assemblea Generale della World Medical Association (WMA).

Descrive i principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani.

1980: GCP, Good Clinical Practices

Linee guida per la stesura di protocolli che sanciscono modi, responsabilità e aspetti operativi per una corretta sperimentazione clinica.

GARANTISCONO

ASPETTO ETICO

Il rispetto dei diritti del malato

ASPETTO SCIENTIFICO

La veridicità dei risultati della ricerca

Il rispetto dei diritti del malato

CONSENSO INFORMATO: la libertà di ogni soggetto di partecipare alla ricerca clinica, dopo aver acquisito sufficienti informazioni.

COMITATO ETICO: organo indipendente che ha il compito di valutare e garantire il contenuto etico e scientifico dello studio

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

DOVE?

Ospedali

Cliniche Universitarie

CHI?

Industria Farmaceutica o Biotecnologica
(sponsor)

CRO (Contract Research Organization)
Organizzazioni di ricerca a contratto, specializzate
nella pianificazione, gestione e controllo della
sperimentazione clinica

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

ESPERIMENTO CLINICO

'manovra' per cui lo sperimentatore 'manipola' una situazione esistente e verifica come è cambiata la situazione dopo la manipolazione

STUDIO CLINICO



EFFETTO

RISULTATI

OBIETTIVI

IPOTESI

Che cos'è un protocollo sperimentale

Protocollo sperimentale = "libretto di istruzioni"
per poter eseguire in maniera corretta una sperimentazione
clinica

Nel protocollo sperimentale è necessario definire:

- Ipotesi scientifica
- Il modo di condurre lo studio
- Gli end-points primari e secondari
- La scelta dei soggetti (criteri di inclusione o esclusione)
- Le dosi di farmaco
- La durata del trattamento
- I criteri di valutazione clinica dell'efficacia e della fattibilità
- L'analisi statistica

IPOTESI SCIENTIFICA

- Deve essere formulata prima dell'inizio della raccolta ed elaborazione dei dati clinici
- Può nascere dai risultati degli studi preclinici, o da altri studi clinici già eseguiti, da osservazioni sistematiche o anche casuali.
- Presuppone sempre un confronto tra almeno due gruppi
- deve essere ben definita, circostanziata e priva di ambiguità

Classificazione degli END-POINT

END-POINT è la definizione della misura di efficacia e sicurezza del farmaco che si prende in considerazione per valutare il raggiungimento dell'obiettivo dello studio clinico.

- **CLINICI:**

Mortalità, eventi morbosi (stroke, infarto, frattura, ecc.), misure fisiologiche-metaboliche (colesterolo LDL, pressione arteriosa, densità minerale ossea, ecc)

- **ECONOMICI:**

Diretti (ospedalizzazione, visite ambulatoriali, test diagnostici, farmaci), indiretti (giornate lavorative perse), intangibili (grado di sofferenza, stress psicofisico)


- **UMANISTICI:**

Qualità di vita, soddisfazione dell'utente, sintomi, status funzionale.

Un trials clinico ideale dovrebbe valutare almeno un end-point per ogni categoria, nella pratica sono considerati prevalentemente gli end-point clinici.

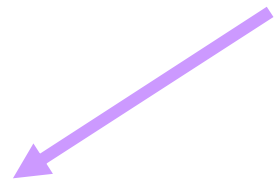
END-POINT CLINICI PRIMARI E SECONDARI

END-POINT PRIMARIO: deve essere unico e ben definito. Sulla base di questo si stabilirà se l'ipotesi scientifica iniziale è stata verificata oppure no.

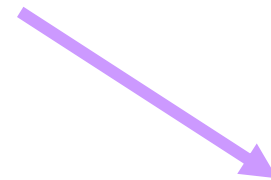
end-point primario  DIMENSIONI DEL CAMPIONE

END-POINT SECONDARI: sono misure dell'efficacia e sicurezza del farmaco che non possono sostituire il mancato raggiungimento dell'obiettivo primario, oggetto dell'ipotesi.

Formulazione degli END-POINT SECONDARI



In fase di progettazione del trial clinico per utilizzare al meglio le informazioni raccolte



A posteriori dopo la conclusione dello studio clinico

END-POINTS SECONDARI

Un risultato, trovato casualmente, per saggiare un'altra ipotesi, non può essere utilizzato per affermare la correttezza di un'ipotesi non prevista dall'esperimento, sebbene il risultato risulti significativo su un campione ben dimensionato.

L'informazione derivante da un end-point secondario non è necessariamente un'affermazione errata, ma necessita di un apposito esperimento che si ponga come obiettivo la nuova ipotesi.

END-POINTS SURROGATI

Parametro clinico facilmente quantificabile che si ritiene predittivo di una manifestazione clinica rilevante

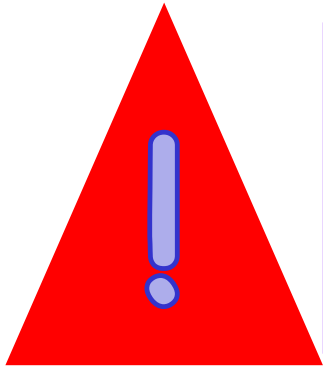
ESEMPI:

- Misura del colesterolo LDL, come predittore di infarto miocardico
- Misura delle HDL 'colesterolo buono' come indicatore di una diminuita incidenza d'infarto miocardico
- Misura della densità ossea, come predittore di fratture ossee
- Misura dell'emoglobina A1c come predittore di complicazioni nel diabete mellito

UTILIZZO DI END-POINTS SURROGATI



Riduzione significativa dei costi e tempi richiesti per una sperimentazione clinica



Considerare attentamente la significatività di un endpoint surrogato rispetto alla patologia che il candidato farmaco dovrebbe andare a trattare

LIMITAZIONI DI UN END-POINT SURROGATO: ESEMPIO EZETIMIBE

EZETIMIBE (inibitore dell'assorbimento intestinale di colesterolo), in associazione con una statina diminuisce la concentrazione plasmatica di colesterolo LDL.



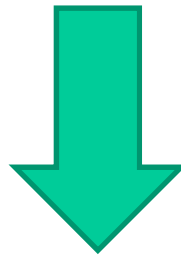
END-POINT surrogato: diminuzione di LDL plasmatiche per dimostrare l'efficacia nella riduzione di infarto miocardico e ischemia cerebrale (END-POINT clinici primari)



EZETIMIBE: approvato come farmaco che abbassa il colesterolo con un nuovo meccanismo di azione, differente dalle statine.

Studio clinico ENHANCE:

- 720 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare
- **end-point surrogato:** misura dello spessore intima-media delle arterie carotidee (una più diretta misura dell'accumulo subendoteliale di colesterolo)
- Risultati: l'associazione ezetimibe+statina non è più efficace della singola statina nel ridurre l'accumulo subendoteliale di colesterolo delle arterie carotidee



Avrebbe dovuto essere approvato l'ezetimibe come farmaco ipocolesterolemizzante senza valutare un end-point clinico primario (es. infarto miocardico)?

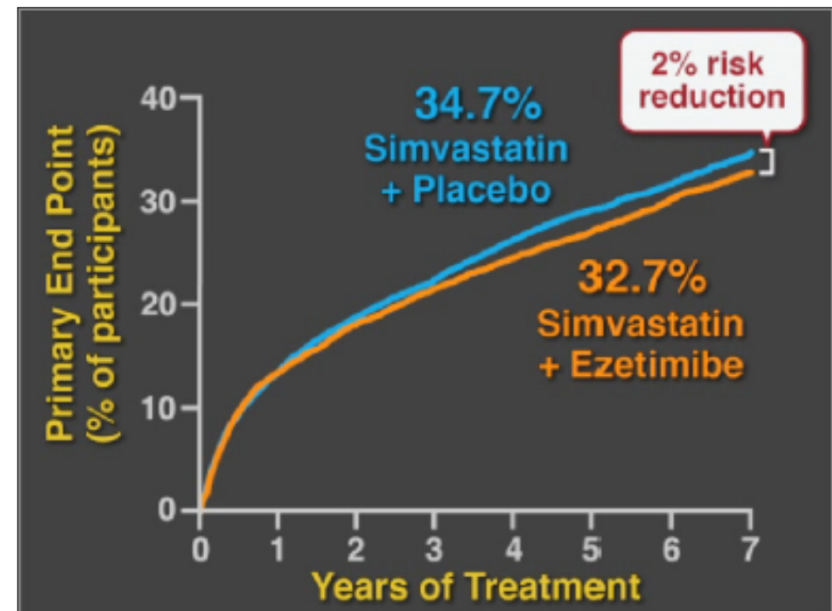
Studio clinico IMPROVE-IT:

STUDY DESIGN:

- The study will recruit up to 18,000 moderate- to high-risk patients stabilized after ACS (Acute Coronary Syndrome).
- Patients are randomized in a 1:1 ratio to once-daily doses of either ezetimibe/simvastatin or simvastatin monotherapy .
- Primary end points:
 - death for cardiovascular disease,
 - major coronary event
 - non-fatal stroke
- Patients will be followed for 7.

RESULTS of IMPROVE-IT

ezetimibe/simvastatin improves cardiovascular outcomes compared with simvastatin monotherapy in patients after ACS.



LIMITAZIONI DI UN END-POINT SURROGATO: ESEMPIO TORCETRAPIB

TORCETRAPIB: inibitore del cholesterylester transfer protein (CETP), responsabile della trasformazione di HDL in LDL



Il trattamento con torcetrapib aumenta le HDL plasmatiche e diminuisce le LDL (end-points surrogati) statisticamente correlati con una diminuita incidenza di infarto miocardico (end-point primario).

Inaspettatamente, la somministrazione clinica di Torcetrapib ha causato un aumento significativo di mortalità per eventi cardiovascolari, bloccando lo sviluppo del farmaco in fase III, dopo 15 anni e 800 milioni di euro investiti.

IPOSTESI CLINICA Vs IPOSTESI STATISTICA

IPOSTESI CLINICA

punta al raggiungimento di un risultato 'positivo'

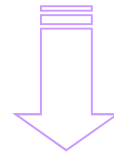
IPOSTESI STATISTICA o <ipotesi zero> o <ipotesi della non differenza>

Postula che l'esperimento clinico non abbia prodotto effetti e che variazioni eventualmente riscontrate rientrino nell'ambito della variabilità spontanea che caratterizza ogni risposta biologica

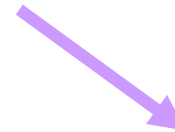
Il farmaco non si è comportato diversamente dal placebo o dal trattamento di confronto. Le eventuali differenze osservate sono attribuibili al caso

IPOTESI CLINICA Vs IPOTESI STATISTICA: TEST DI SIGNIFICATIVITA'

RISULTATI

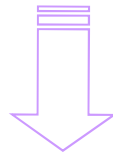


TEST DI SIGNIFICATIVITA'



PROBABILITA' dell'evento $> 5\%$

PROBABILITA' dell'evento $< 5\%$



IPOTESI ZERO

Viene accettata e si accetta che la differenza osservata rientri nei limiti della variabilità biologica



IPOTESI ZERO

Viene rigettata e si accetta che il risultato dipenda dal trattamento

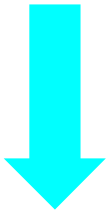
ERRORE DI TIPO I
o **ERRORE α**
si rileva una differenza il
trattamento A e B che
non esiste

FALSO POSITIVO

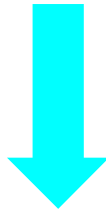
ERRORE DI TIPO II o
ERRORE β
non si rileva una differenza
tra il trattamento A e B
che invece differiscono

FALSO NEGATIVO

Grado di sicurezza che lo sperimentatore
adotta per evitare entrambi i tipi di errore



La probabilità di incorrere nell'errore di tipo I è espressa come **SIGNIFICATIVITA'** del risultato. Per affermare che il trattamento A e B sono differenti, la significatività deve essere $< 5\%$ ($p < 0,05$)



La probabilità di evitare un errore di tipo II è chiamata **POTENZA** dello studio clinico. Gli studi clinici sono disegnati per avere una potenza pari a 0,8 - 0,9

ERRORE DI TIPO I (α) : rischio di puntare sul "perdente"

Per convenzione, si considera un rischio $< 5\%$ o 1% ($p < 0,05$ o $p < 0,01$). Si vuole cioè essere garantiti di non correre un rischio di errore superiore al 5% o al 1% nel respingere l'ipotesi zero quando invece essa è vera.

ERRORE DI TIPO II (β) : rischio di perdere un "vincente"

Per mettere in evidenza la differenza tra trattamenti postulata nell'ipotesi, se questa esiste, è necessario prefissare la POTENZA dell' esperimento. Una potenza insufficiente porterebbe ad accettare l'ipotesi zero della non differenza.

Potenza di uno studio clinico

la capacità dello studio di produrre evidenza a supporto dell'ipotesi di interesse primario, ossia di far emergere un effetto, se tale effetto esiste

La POTENZA influenza la dimensione del campione. Mediante apposite formule è possibile calcolare il numero dei soggetti da inserire nell'esperimento.



SCELTA DEL CAMPIONE

Il campione su cui si studia il farmaco deve riprodurre le caratteristiche della popolazione su cui verrà utilizzato il farmaco.

SITUAZIONE IDEALE

Studio del farmaco sulla popolazione affetta dalla patologia oggetto di studio

SITUAZIONE VEROSIMILE

Studio del farmaco su un piccolo gruppo di soggetti opportunamente selezionati in base a criteri di inclusione/esclusione previsti dal protocollo

CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI

Generici

- Sottostima dell'efficacia
- Minore validità scientifica dei risultati

Selettivi

- Scarsa generalizzabilità dello studio
- Difficoltà di reclutamento

- Caratteristiche anagrafiche
- Caratteristiche della malattia (stadio, biologia, sede, etc.)
- Storia clinica specifica (es. terapie precedenti)
- Storia clinica generica (es. malattie precedenti)
- Stato del paziente (es. esami ematologici)

STUDIO CLINICO CONTROLLATO = STUDIO CLINICO COMPARATIVO

Confronto storico, con trattamenti terapeutici avvenuti in passato, in un differente studio clinico



COMPARAZIONE

Confronto simultaneo nell'ambito dello stesso studio clinico

- Qual' è efficacia clinica del nuovo farmaco, rispetto alla terapia tradizionale?
- Qual' è l'efficacia intrinseca del farmaco, cioè attribuibili alla sua attività farmacologica, rispetto alle varie componenti aspecifiche?

STUDIO CLINICO CONTROLLATO = CONTROLLO DEI FATTORI NOTI DI VARIABILITA'

Fattori che contribuiscono alla variabilità di risposta, confondendo il risultato finale o 'diluendo' l'effetto cercato

1) **GRAVITA' DELLO STATO MORBOSO:** influenza la risposta del paziente al trattamento. L'introduzione di pazienti di ogni gravità rischia di rendere meno sensibile l'esperimento

2) **ETA' DEL PAZIENTE:** pazienti più giovani possono apparentemente rispondere meglio solo perché le difese organiche sono più efficienti rispetto a quelle degli anziani

3) **SESSO DEL PAZIENTE:** fattori ormonali possono influire sull'esito di un trattamento. Il dosaggio del farmaco non è differenziato in base al sesso, quindi il genere femminile mediamente riceve un dosaggio pro kilo superiore

4) **TERAPIE CONCOMITANTI:** possono influire sul risultato perché la loro efficacia può oscurare quella della nuova terapia o per il verificarsi di interazioni

5) **OSSERVATORE:** Nonostante l' uniformità dei criteri di diagnosi, di valutazione, di esecuzione di test (descritti opportunamente nel protocollo sperimentale), rimane sempre una quota di variabilità nella risposta attribuibile alla diversità tra osservatori. Il fenomeno è particolarmente evidente nello studio di patologie di natura psichiatrica.

6) **CONDIZIONI AMBIENTALI:** Una buona assistenza infermieristica, un ambiente ospedaliero confortevole possono contribuire ad una favorevole evoluzione del quadro morboso

7) **ABITUDINI ALIMENTARI E DI VITA:** Marcate differenze nel tipo di dieta, nel consumo di tabacco ed alcool influenzano la farmacocinetica (con conseguente effetto farmacodinamico) e l'andamento della patologia.

CONTROLLO DEI FATTORI NOTI DI VARIABILITA'

1. **CRITERI DI INCLUSIONE SELETTIVI:** gruppi di pazienti omogenei (es. solo maschi, con la stessa gravità di malattia, senza terapie concomitanti)
2. **STRATIFICAZIONE DELLA CASISTICA:** il campione da trattare viene diviso in sottogruppi ("strati"), ognuno caratterizzato da un solo fattore noto di variabilità. Poiché gli strati sono bilanciati tra di loro, anche l'influenza dei diversi fattori di variabilità sul risultato finale sarà bilanciato.

I BIAS: FATTORI DI CONFONDIMENTO

Sono errori sistematici che, introdotti consciamente o inconsciamente in una ricerca, modificano una o più condizioni dell'esperimento in modo tale da alterare il risultato, "pilotandolo" in una direzione diversa da quella che avrebbe preso in assenza dell'errore.

1) SELECTION BIAS (ERRORE DI SELEZIONE): distorsione nella selezione dei pazienti che sono ammessi al trial. (es. Studio della mortalità ospedaliera da infarto miocardico. Sovrastima del tasso di sopravvivenza, perché molti pazienti muoiono prima del ricovero).

2) ALLOCATION BIAS (ERRORE DI ASSEGNAZIONE): assegnazione non casuale dei trattamenti ai pazienti arruolati in un trial. Dovuto al convincimento dello sperimentatore che un trattamento sia più idoneo per un certo tipo di paziente.

3) DETECTION BIAS (ERRORE DI RICONOSCIMENTO): la conoscenza del trattamento che il paziente riceve può influenzare il giudizio dello sperimentatore. (es. Studio dell'effetto di un farmaco antipertensivo paragonato al placebo. Lo sperimentatore inconsciamente arrotonda in differente maniera i valori di pressione diastolica misurata nel paziente).

I BIAS: FATTORI DI CONFONDIMENTO

4) CONTAMINATION BIAS (ERRORE DI CONTAMINAZIONE): adozione di misure terapeutiche o sostegni collaterali più impegnativi nei pazienti in cui lo sperimentatore ritiene meno efficace il trattamento.

5) REVERSE CAUSALITY BIAS (ERRORE DI CASUALITA' INVERTITA): caso in cui è il risultato a determinare l'arruolamento del paziente in un trial. (es. Pazienti che non hanno risposto ad una terapia precedente).

6) UNMASKING BIAS (ERRORE DI MASCHERAMENTO): caso in cui la malattia è smascherata dall'esposizione ad un agente ritenuto un fattore di rischio. (es. Donne in menopausa riceventi estrogeni sono soggette a visite specialistiche volte a monitorare l'insorgenza di tumore, che non sarebbe stato diagnosticato).

I BIAS: FATTORI DI CONFONDIMENTO

7) FOLLOW-UP BIAS (ERRORE DI FOLLOW-UP): simile all'errore di selezione. Differente composizione del campione all'inizio e alla fine dello studio. Lo sperimentatore deve tener conto dei motivi per cui alcuni pazienti escono dallo studio.

8) OBSERVATION BIAS (ERRORE DI OSSERVAZIONE): frequente negli studi multi-centrici, in cui la diversità (anche socio-culturale) degli osservatori può condurre ad errori sistematici di interpretazione degli effetti.

9) PUBLICATION BIAS (ERRORE DI PUBBLICAZIONE): è dimostrato che studi con risultati positivi siano più pubblicati di studi con risultati negativi o interrotti per scarsa tollerabilità del farmaco. L'esame della letteratura scientifica (pubblicata) tenderà a sovrastimare l'effetto terapeutico e la tollerabilità del farmaco. Principale fonte di errore delle meta-analisi.

CONTROLLO DEI BIAS

1. **RANDOMIZZAZIONE** (random): assegnazione casuale dei trattamenti in studio ai pazienti. Ogni paziente arruolato nel trial ha identica probabilità di ricevere ognuno dei trattamenti in studio.
2. **CECITA'**: condizione sperimentale per cui il paziente non conosce l'identità del farmaco che assume (cecità singola) o per cui essa è ignorata sia dal paziente che dallo sperimentatore (cecità doppia).

IL PLACEBO

Indica un trattamento per compiacere il paziente

EFFETTO PLACEBO

effetto psicologico, fisiologico o psicofisiologico di ogni medicamento o procedimento aventi scopi terapeutici, non minimamente collegato con l'effetto farmacologico del medicamento e che si produce attraverso un meccanismo psicologico.

Una quota di effetto placebo è presumibilmente presente in ogni risposta ad un trattamento farmacologico o intervento medico.

TRATTAMENTO PLACEBO

ogni trattamento deliberatamente impiegato per i suoi effetti non specifici psicologici o psicofisiologici, oppure che è applicato per un presunto effetto specifico su un paziente, sintomo o malattia, ma che all'insaputa di medico e paziente è privo di attività specifica sull'affezione trattata

CARATTERISTICHE DELL'EFFETTO PLACEBO

Particolarmente osservabile in patologie in cui esiste una componente psicosuggestiva individuale marcata: dolore, insonnia, ipertensione, ansia, cefalea.

La percentuale di soggetti che rispondono all'effetto appare piuttosto costante (30-40%) e si abbassa notevolmente in situazioni estreme (es. dolore di intensità molto forte)

E' tanto maggiore quanto più forte è la manovra terapeutica: via parenterale verso la via orale; più somministrazioni verso singola somministrazione.

L'effetto tende ad esaurirsi rapidamente nel tempo, è incostante ed imprevedibile.

USO DEL PLACEBO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

SCOPO: Stabilire l'effetto 'netto' del farmaco.
Il placebo funge da standard interno e permette di distinguere gli effetti specifici del trattamento farmacologico da quelli aspecifici

L'UTILIZZO DEL PLACEBO PONE ALCUNI
PROBLEMI ETICI

USO DEL PLACEBO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

TRATTAMENTO A

TRATTAMENTO B

1

Trattamento standard +
nuovo trattamento

Trattamento standard +
placebo= nuovo trattamento

2

Trattamento standard +
placebo=nuovo trattamento

placebo= Trattamento standard
+ nuovo trattamento

3

Nuovo trattamento

Placebo= Nuovo trattamento

FASI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Definiscono in generale l'andamento temporale dello sviluppo di un nuovo farmaco

La suddivisioni in fasi cliniche non è rigida, ma anzi sovrapponibile:

Es: Farmaci già in fase III possono richiedere studi tipici della fase I, come lo studio della biodisponibilità di nuove formulazioni oppure il profilo farmacocinetico in categorie particolari di pazienti

Es: Lo sviluppo multinazionale dei farmaci implica che alcuni farmaci siano in fase post-registrazione (fase IV) in alcuni paesi, ma in fase pre-registrazione (fase III) in altri paesi.

FASE I

Primi studi effettuati sull'uomo in soggetti sani e volontari (20-100).

Comprendono studi di tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica

SCOPO: Solo scopo conoscitivo e non terapeutico

OBIETTIVI:

Caratterizzazione del farmaco, delineando analogie e differenze con gli studi preclinici sull'animale

Definizione della tollerabilità del farmaco

Definizione della farmacocinetica:

assorbimento, distribuzione farmacometabolismo ed eliminazione

FASE I

Studio della tollerabilità del farmaco

OBIETTIVO: determinazione della MTD (*Maximum Tolerated Dose*), se è possibile.

PROBLEMATICA: Scelta della dose iniziale e della modalità di incremento di quelle successive.

La scelta delle dosi deve tenere in considerazione i seguenti fattori: tipo di farmaco, tipi e importanza degli effetti attesi, risultati della sperimentazione sull'animale

La determinazione della MTD non è sempre possibile. Spesso gli effetti indesiderati sono insopportabili o rischiosi per un volontario sano. Alcuni dosaggi non tollerati dal soggetto sano possono essere tollerati dal paziente su cui verrà utilizzato il farmaco (es. Antipertensivi).

Integrazione dei dati di tollerabilità con la determinazione delle concentrazioni plasmatiche

FASE I

Studio della farmacocinetica e metabolismo

PROBLEMATICA: Disponibilità di metodi analitici sufficientemente sensibili per determinare la concentrazione della molecola immodificata o di un suo metabolita nei fluidi biologici. Normalmente il metodo analitico è messo a punto preventivamente in fase preclinica nell'animale.

OBIETTIVO: Determinazione di vari parametri farmacocinetici: C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, V_dA , Clearance plasmatica, effetto del cibo sull'assorbimento del farmaco orale.

Differente metabolismo tra animale e uomo



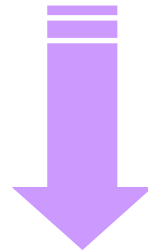
Prove di tossicità con l'eventuale metabolita

FASE I

Studio della farmacodinamica

Questo tipo di studio ci permette di individuare:

- un range approssimato di dosi attive, ma non la dose terapeutica
- un rapporto di potenza con standard di riferimento appartenenti alla stessa classe terapeutica



Più agevole transizione verso gli studi sul paziente:

migliore definizione degli schemi posologici, evitando la somministrazione di dosaggi insufficienti o troppo elevati

FASE I

ECCEZIONI

Necessità di condurre gli studi di fase I su pazienti anziché su soggetti sani.

FARMACI ANTINEOPLASTICI:

A causa della loro tossicità d'azione.

FARMACI BIOTECNOLOGICI:

Alcune molecole possono indurre la produzione di anticorpi, altre molecole biotecnologiche a causa del loro meccanismo d'azione devono essere usati solo in pazienti in cui esista l'indicazione.

FARMACI PER USO PEDIATRICO:

Non è possibile eseguire studi di fase I su minori sani

FASE II

Rappresenta il primo studio nei pazienti per dimostrare l'efficacia terapeutica oltre che la sicurezza della molecola in presenza della patologia

FASE II A

Studio non comparativo, effettuato su un numero limitato (ca. 200) di pazienti con patologia specifica. Conferma della farmacocinetica in condizioni speciali (anziani, insufficienza renale, insufficienza epatica)

FASE II B

Studio comparativo effettuato su un numero maggiore (ca. 400) di pazienti confrontati con gruppi di controllo (placebo e/o farmaco di riferimento già utilizzato in terapia)

FASE II

Il numero di pazienti coinvolto è molto piccolo (200-500), ma i criteri di inclusione sono molto restrittivi, al fine di rendere i gruppi studiati il più omogenei possibili e di conseguenza con una minore variabilità di risposta.

I dati raccolti in questa fase sono importanti non solo scientificamente per avere informazioni sull'attività terapeutica del farmaco, ma anche a livello industriale per investire nella giusta formulazione del farmaco.

FASE II

APPLICAZIONI PEDIATRICHE

Gli studi di fase I e II vengono eseguiti sul paziente minore, solo quando è ormai definito il quadro della molecola su una casistica ampia di pazienti adulti.

Combinazione degli studi farmacocinetici con l'uso terapeutico.

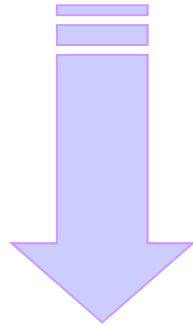
'CINETICA DI GRUPPO': per evitare prelievi di sangue ripetuti sullo stesso bambino, in ogni bambino si esegue un unico prelievo ad un tempo prestabilito dalla somministrazione del farmaco, randomizzando i tempi nei vari soggetti e raccogliendo almeno 4-5 campioni da soggetti diversi per ogni punto di cinetica.

FASE II

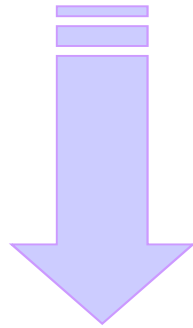
OBIETTIVI:

- Conferma dell'esistenza di un'attività terapeutica
- Definizione delle dosi terapeuticamente attive
- Stima più corretta della tollerabilità nel paziente

FASE I



FASE II



FASE III

Transizione sostanziale,
di tipo qualitativo

Transizione di tipo
quantitativo, con maggiore
impegno logistico e
organizzativo

FASE III

OBIETTIVI: Dimostrazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità della molecola, analizzata su campioni di pazienti molto più numerosi (2000-4000 soggetti).

I criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti sono molto meno restrittivi, allo scopo di avere casistiche meno selezionate e più vicine alle reali condizioni di impiego del farmaco.

Sono spesso studi multicentrici, ai quali cioè partecipano più centri, ognuno dei quali contribuisce con la propria casistica.

FASE III

Osservazione di eventuali interazioni clinicamente rilevanti dovute ad alcune caratteristiche della molecola (legame farmaco-proteine plasmatiche, induzione enzimi metabolizzanti) oppure alla combinazione del farmaco con altre terapie.

FASE IV

Studi post-registrazione

L'immissione in commercio del farmaco permette di saggiare il farmaco su una casistica di pazienti molto ampia e non selezionata a differenza delle precedenti fasi cliniche

Permette di mettere in evidenza eventi avversi anche gravi, ma rari con una frequenza bassa (1/2000) correlabili ad una reattività individuale (effetti di tipo B) che non potrebbero essere messi in evidenza negli studi di fase III.

TIPO DI STUDIO: Studi osservazionali che non seguono la logica del saggio dell'ipotesi

FASE IV

Tipi di studio

A) Studi controllati contro farmaci in commercio, alle dosi e nelle indicazioni approvate. La metodologia e la finalità è del tutto identica agli studi di fase III.

B) Studi controllati o non, in nuove indicazioni terapeutiche o con posologie diverse da quelle autorizzate. Profilo conoscitivo e regolatorio/autorizzativo simile agli studi di fase III.

C) Studi di farmacovigilanza attiva o passiva, il cui obiettivo è la raccolta di approfondite evidenze sulla tollerabilità del farmaco.

Perché sorvegliare i farmaci?



POST-MARKETING SURVEILLANCE=MONDO REALE

- Il farmaco verrà ora utilizzato da migliaia o milioni di persone ed in una varietà di modi non previsti o prevedibili.
- I pazienti non saranno selezionati attentamente e non saranno sottoposti alla stessa attenzione che caratterizza gli studi pre-marketing. I pazienti potranno essere più giovani, più anziani e di sesso diverso: potranno avere più malattie concomitanti ed assumere più farmaci contemporaneamente; potrà trattarsi di donne gravide e così via.
- *Ne consegue che dopo l'immissione del farmaco in commercio, sia il medico (consciamente e non) che il paziente (inconsciamente) vengono coinvolti in una ampia sperimentazione del farmaco.*

