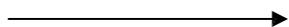




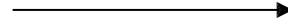
Innovative Drugs Research and Development

Lo sviluppo di un farmaco

Studi pre-clinici

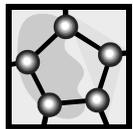


Studi clinici



Fase registrativa

Scoperta e selezione delle molecole



Studi su animali



Richiesta autorizzazione alla sperimentazione



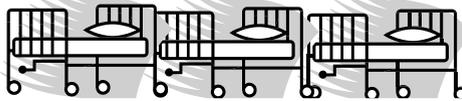
FASE I
(soggetti sani, ~20-80)



FASE II
(pazienti, ~100-200)



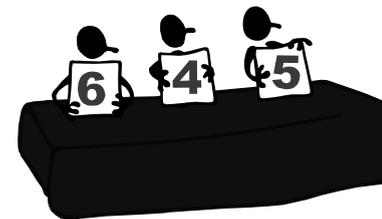
FASE III
(pazienti, ~1000-3000)



Richiesta di commercializzazione



Valutazione delle autorità sanitarie (EMA)



Investigational new drug

The IND application must contain information in three broad areas:

Animal Pharmacology and Toxicology Studies - Preclinical data to permit an assessment as to whether the product is reasonably safe for initial testing in humans.

Manufacturing Information - Information pertaining to the composition, manufacturer, stability, and controls used for manufacturing the drug substance and the drug product. This information is assessed to ensure that the company can adequately produce and supply consistent batches of the drug.

Clinical Protocols and Investigator Information - Detailed protocols for proposed clinical studies to assess whether the initial-phase trials will expose subjects to unnecessary risks. Also, information on the qualifications of clinical investigators--professionals (generally physicians) who oversee the administration of the experimental compound--to assess whether they are qualified to fulfill their clinical trial duties. Finally, commitments to obtain informed consent from the research subjects, to obtain review of the study by an institutional review board (IRB), and to adhere to the investigational new drug regulations.

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
-

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 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
-

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

Sperimentazioni non controllate prospettabili solo se:

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

Byar DP. NEJM 1990; 323: 1343

Criteria fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

Presenza di un gruppo di controllo

(miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo)

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

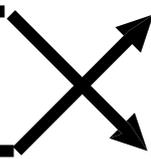
I fase trattamento

II fase trattamen

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)

Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

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

Randomizzazione dei pazienti (assegnazione casuale)

Randomizzazione (random = a caso)



Rappresenta, assieme al controllo, la caratteristica fondamentale dei trial clinici

I pazienti, reclutati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione stabiliti a priori, vengono assegnati al trattamento sperimentale o a quello di controllo mediante una forma più o meno sofisticata di sorteggio (ad esempio generazione da parte di un computer di sequenze numeriche casuali)

La procedura di randomizzazione deve essere tale da rendere imprevedibile a quale trattamento verrà assegnato il paziente successivo

Con la randomizzazione si riescono ad ottenere (almeno teoricamente) gruppi omogenei tra di loro per tutte le caratteristiche note ed ignote (es. età, sesso, gravità patologia, abitudini di vita, ecc.)

L'omogeneità tra i gruppi sarà maggiore anche in relazione alla numerosità del campione



Control Group

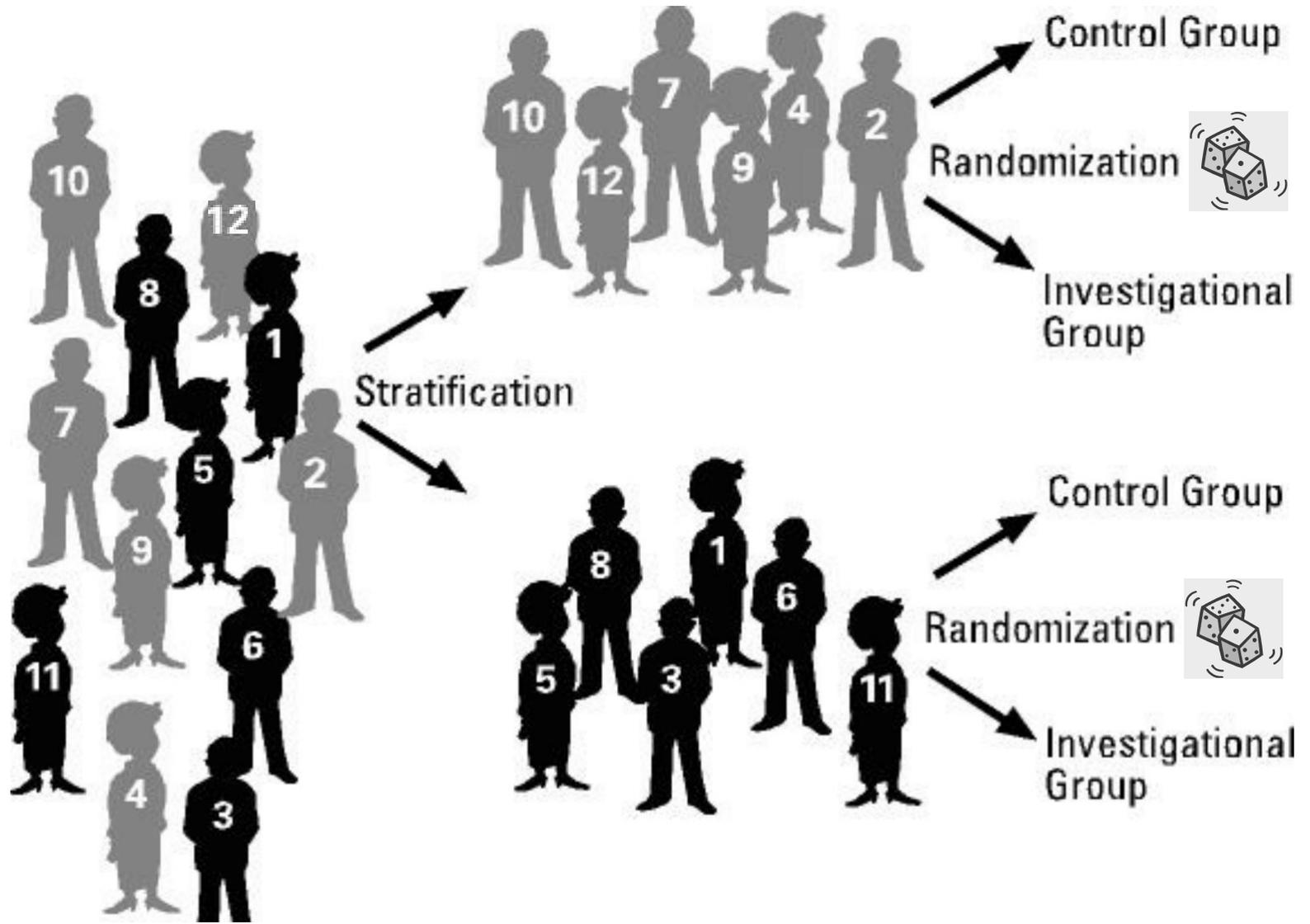


Randomization



Investigational Group

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



Sperimentazioni controllate, non randomizzate: limiti

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

Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

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

Randomizzazione dei pazienti (assegnazione casuale)

Cecità

La cecità: per vedere bene

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

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

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

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

La cecità: per vedere bene

Non conoscere il trattamento che si riceve (paziente) o che si somministra (sperimentatore) impedisce di essere influenzati dalle aspettative che si hanno rispetto al trattamento

Altrettanto importante è essere ciechi nella valutazione dei risultati della sperimentazione, soprattutto se gli end-points sono sfumati o di difficile interpretazione

Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

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

Randomizzazione dei pazienti (assegnazione casuale)

Cecità

Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti

Criteri di inclusione ed esclusione

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

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

Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

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

Randomizzazione dei pazienti (assegnazione casuale)

Cecità

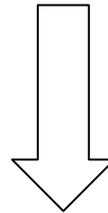
Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti

Rappresentatività del campione rispetto alla popolazione che assumerà il farmaco e sua adeguata dimensione

Popolazione studiata

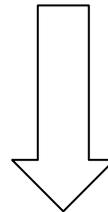
Sottogruppo della popolazione generale determinato dai criteri di inclusione/esclusione

Popolazione Generale



Criteri di elegibilità

Popolazione studiata



Arruolamento

Campione studiato

Dimensione del campione

Ricordarsi che lo studio è un esperimento che coinvolge persone

La numerosità del campione deve essere tale da rispondere agli obiettivi dello studio

Non dovrebbero mai essere arruolate più persone di quelle necessarie

La dimensione del campione è una stima basata su criteri statistici

INFERENZA STATISTICA

CAMPIONE \longleftrightarrow POPOLAZIONE

La popolazione è la collettività di soggetti oggetto di studio

Il campione è il gruppo di soggetti estratti dalla popolazione

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

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

Rappresentatività del campione

I risultati di uno studio sono estrapolabili solo ai soggetti con le stesse caratteristiche dei 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

Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

Definizione chiara degli obiettivi (end-points) dello studio

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)

Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

Definizione chiara degli obiettivi (end-points) dello studio

Eticità della sperimentazione

Consenso informato dei partecipanti

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

Gli esperimenti di Neisser su prostitute non consenzienti

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



Albert Neisser (1855-1916)

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

Le tragedie della sperimentazione non etica



Dr. Joseph Mengele (1911-?)

La sperimentazione umana
nei
lager nazisti e giapponesi



Nel 1972 il *New York Times* dà notizia di uno studio, iniziato nel 1932, condotto a Tuskegee (Alabama) su ignari uomini neri ammalati di sifilide che non vengono trattati per seguire l'evoluzione naturale della malattia

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

Secondo una recente inchiesta negli USA dal 25 al 50% dei soggetti coinvolti negli studi clinici non sanno a cosa hanno dato il consenso, ne' sanno citare un possibile rischio o complicazione del trattamento cui hanno aderito

CONSENSO INFORMATO

NECESSITA' DI ANDARE OLTRE UN TACITO
ASSENSO.

QUALITA' DEL CONSENSO,
QUALITA' DELLA COMUNICAZIONE:

☐COMPRESIONE DELLA INFORMAZIONE

☐LIBERTA' DECISIONALE

☐CAPACITA' DECISIONALE

I trial clinici randomizzati condotti secondo i criteri esposti rappresentano lo strumento migliore a disposizione per ottenere delle evidenze scientifiche

Altri tipi di studio sono tuttavia possibili e possono dare dei risultati importanti

Studi di coorte e studi caso-controllo

	Studi di coorte	Studi caso-controllo
Vantaggi	<ul style="list-style-type: none">• Raccolta completa di tutti i dati clinici• Stima dell'incidenza• Stima del rischio assoluto e relativo	<ul style="list-style-type: none">• Effetti rari e/o ritardati• Stima del rischio relativo• Rapidità esecutiva• Poco costosi
Limiti	<ul style="list-style-type: none">• Costosi• Limitati ad un farmaco specifico• Ridotta possibilità di scoprire reazioni ritardate• Efficacia condizionata dalla durata dell'osservazione e dalla numerosità del campione	<ul style="list-style-type: none">• No stima di incidenza• Limitati ad una patologia specifica• Competenza specialistica per possibili fattori di confondimento• Necessità di accedere a dati affidabili

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 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 endpoint, per risultati

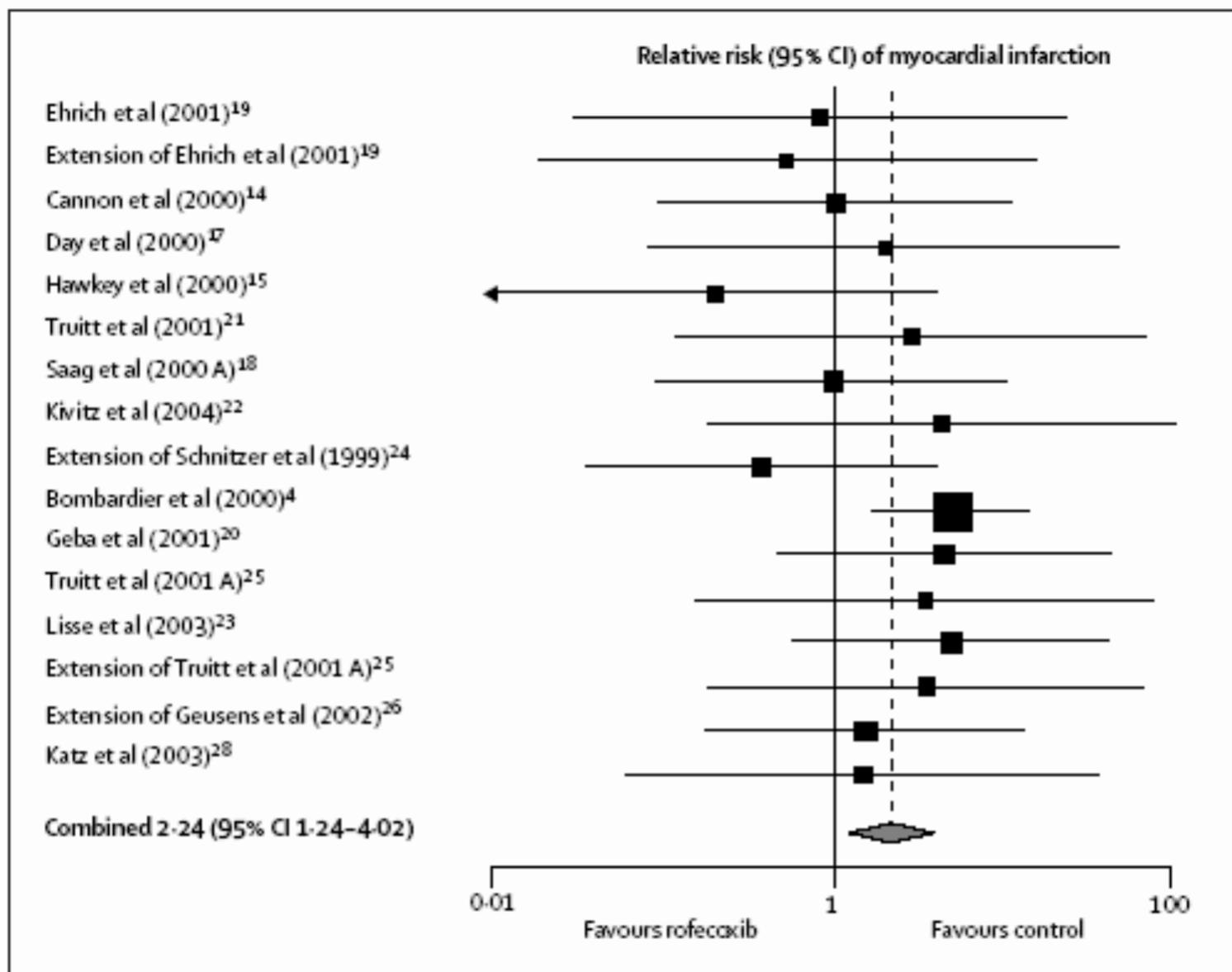


Figure 2: Meta-analysis of randomised trials comparing rofecoxib with control

Juni P et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004.

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.

Il Mega-trial ISIS-4 (1995)

pazienti entro 24 ore dall'infarto

29.000 captopril per 1 mese/placebo

29.000 nitoderivati per un mese/placebo

20.000 magnesio solfato IV 24 h/controllo

Risultati

Il captopril previene 5 morti su 1000, i nitroderivati e il magnesio sono inefficaci

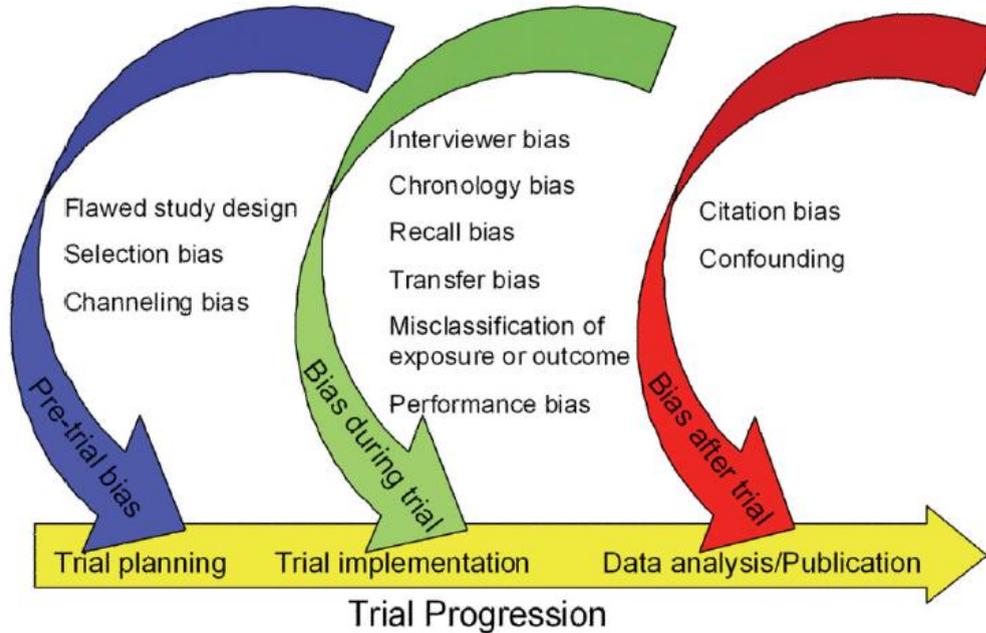
BIAS

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

Major Sources of Bias in Clinical Research



Type of Bias	How to Avoid
Pre-trial bias	
Flawed study design	<ul style="list-style-type: none"> Clearly define risk and outcome, preferably with objective or validated methods. Standardize and blind data collection.
Selection bias	<ul style="list-style-type: none"> Select patients using rigorous criteria to avoid confounding results. Patients should originate from the same general population. Well designed, prospective studies help to avoid selection bias as outcome is unknown at time of enrollment.
Channeling bias	<ul style="list-style-type: none"> Assign patients to study cohorts using rigorous criteria.
Bias during trial	
Interviewer bias	<ul style="list-style-type: none"> Standardize interviewer's interaction with patient. Blind interviewer to exposure status.
Chronology bias	<ul style="list-style-type: none"> Prospective studies can eliminate chronology bias. Avoid using historic controls (confounding by secular trends).
Recall bias	<ul style="list-style-type: none"> Use objective data sources whenever possible. When using subjective data sources, corroborate with medical record. Conduct prospective studies because outcome is unknown at time of patient enrollment.
Transfer bias	<ul style="list-style-type: none"> Carefully design plan for lost-to-followup patients prior to the study.
Exposure Misclassification	<ul style="list-style-type: none"> Clearly define exposure prior to study. Avoid using proxies of exposure.
Outcome Misclassification	<ul style="list-style-type: none"> Use objective diagnostic studies or validated measures as primary outcome.
Performance bias	<ul style="list-style-type: none"> Consider cluster stratification to minimize variability in surgical technique.
Bias after trial	
Citation bias	<ul style="list-style-type: none"> Register trial with an accepted clinical trials registry. Check registries for similar unpublished or in-progress trials prior to publication.
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Known confounders can be controlled with study design (case control design or randomization) or during data analysis (regression). Unknown confounders can only be controlled with randomization.

