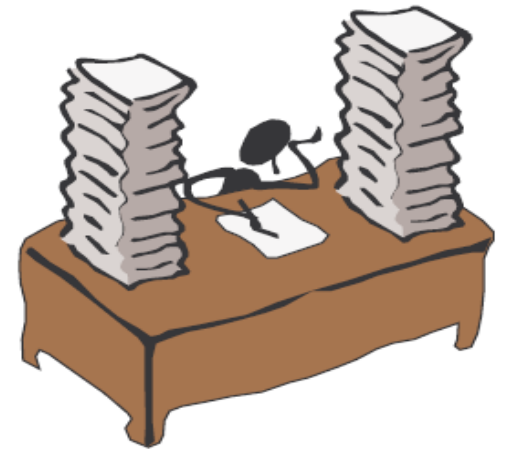


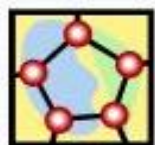
La sperimentazione clinica



Panoramica sulle fasi di sviluppo del farmaco

Studi pre-clinici

Scoperta e selezione delle **molecole**



Studi *in vitro* e su animali



Richiesta autorizzazione alla sperimentazione FIM



ISS (valutazione tecnico-scientifica) + AIFA (AC)

Studi clinici

FASE I

(soggetti sani o pazienti, ~10-50)



FASE II

(pazienti, ~100-200)



FASE III

(pazienti, ~1000-3000)



Fase registrativa

Richiesta di commercializzazione



Valutazione delle autorità sanitarie (Agenzie)



EMA-AIFA





Che cos'è la sperimentazione clinica?

Con il termine di sperimentazione clinica si intende ogni forma di esperimento pianificato che coinvolge persone, disegnato per valutare il trattamento più appropriato per futuri pazienti con una determinata condizione patologica.

Sperimentazione Clinica

AVICENNA (980-1037):

Nel 1025 introduce per primo nel
«Canone della Medicina» il concetto di
trial clinico.

Nel libro egli espose le prime regole
scritte su come dovevano essere condotti
gli studi clinici per la valutazione dei
farmaci.



Sperimentazione Clinica



AVICENNA (980-1037)

Queste regole e principi formano ancora la base dei trial clinici moderni:

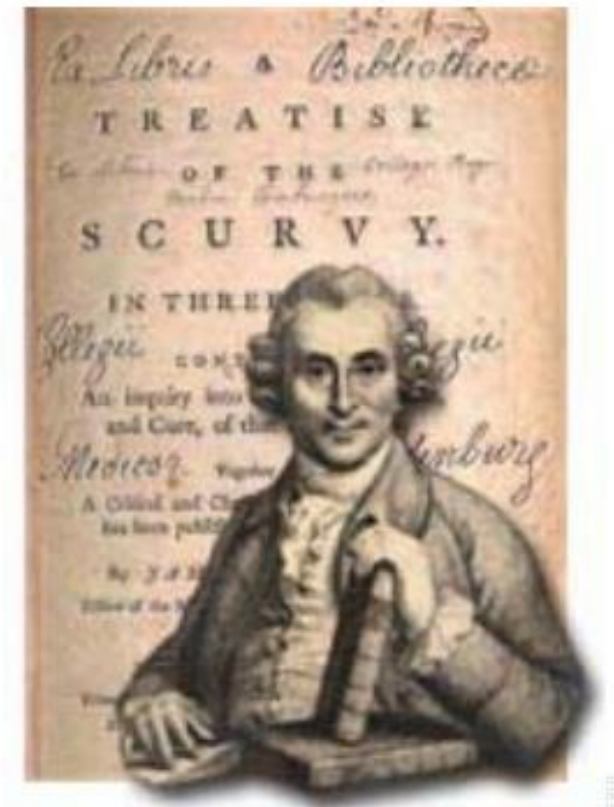
- Il farmaco deve essere privo di qualsiasi componente estranea.
- Esso deve essere utilizzato su una malattia semplice, non composita.
- Il farmaco deve essere testato con tipi contrari di malattia, perché alcune volte un farmaco cura una malattia per le sue qualità essenziali ed un'altra per le sue qualità accidentali.
- La qualità del farmaco deve corrispondere alla forza della malattia.
- Il tempo di azione deve essere ben osservato, cosicché l'essenziale e l'accidentale non siano confusi.
- L'effetto di un farmaco deve essere visto accadere costantemente o in molti casi, se ciò non avviene, deve essere considerato un effetto accidentale.
- L'esperimento deve essere fatto su un corpo umano, testare un farmaco su un leone o su un cavallo potrebbe non dimostrare niente circa il suo effetto sull'uomo.

Sperimentazione Clinica

JAMES LIND (Edimburgo 1716-1794) “l’Ippocrate della medicina navale”

Uno dei più famosi trial clinici fu quello condotto da James Lind nel 1747 che lo portò a individuare il trattamento per la cura dello scorbuto pur senza scoprirne la causa (carenza di vitamina C).

La maggior parte dei marinari della flotta britannica si ammalavano di scorbuto, ed era anche la causa più frequente di morte tra i marinai.



Sperimentazione Clinica



2 bicchieri
di sidro



25 gocce di
elisir di vetriolo



6 cucchiari
di aceto



Mezza pinta
di acqua di mare



Varie spezie e
infusi d'orzo



2 arance e
1 limone

Sperimentazione Clinica

«Il 20 maggio 1747, selezionai 12 malati di scorbuto, a bordo della Salisbury durante la navigazione. Feci in modo che i loro casi fossero i più simili possibile. In genere essi hanno tutti gengive putride, le macchie e stanchezza, con debolezza alle loro ginocchia. Essi giacciono insieme in un posto, divenendo un luogo adatto per i malati della stiva di prua; e hanno una dieta comune, vale a dire pappa fatta con acqua addolcita con zucchero la mattina; frequentemente fresco brodo di montone per cena; altre volte brodini leggeri, biscotto bollito con zucchero, e per la cena l'orzo e l'uvetta, riso e ribes, sago e il vino, o simili. A due pazienti fu ordinato di bere un quarto di sidro al giorno. Ad altri due vennero date venticinque gocce di elisir di vetriolo tre volte al giorno a stomaco vuoto, utilizzando un gargarismo fortemente acidulato con esso per le loro bocche. Ad altri due furono dati due cucchiaini di aceto tre volte al giorno, sempre a stomaco vuoto; avendo le loro farinate e i loro altri cibi acidificati dall'aceto, come anche il gargarismo per la bocca; due dei peggiori pazienti, con i tendini delle gambe piuttosto rigidi, un sintomo che nessuno degli altri aveva, furono messi sotto un getto di acqua di mare. Di questa essi bevvero mezza pinta ogni giorno, a volte più a volte meno, in base agli effetti che aveva. Altri due ebbero due arance e un limone ogni giorno. Essi lo mangiavano con golosità, a volte a stomaco vuoto. Essi continuarono a mangiarne ma solo per sei giorni, avendo consumato la quantità che poteva essere conservata. Ai due rimanenti pazienti diedi una grandezza di noce moscata tre volte al giorno di un elettuario raccomandato da un medico ospedaliero, preparato con aglio, semi di mostarda, balsamo di rafano del Perù, e gomma di mitra; come bevanda, acqua d'orzo bollita con tamarindi; per cui, con l'aggiunta di crema di tartaro, sono stati purificati delicatamente tre o quattro volte durante l'esperimento.»

«La conseguenza fu che i più lampanti e ben visibili effetti curativi furono ottenuti dall'uso di arance e limoni; uno dei due che li ha assunti nel giro di sei giorni è diventato un uomo pronto per il suo dovere. A quel tempo le macchie non erano effettivamente molte sul suo corpo, né lo stridio delle gengive era molto; ma senz'altra medicina che un gargarismo per la sua bocca divenne di buona salute prima che arrivassimo a Plymouth, ovvero il 16 giugno. L'altro ebbe il miglior recupero rispetto agli altri nella sua condizione; e stando già abbastanza bene, è stato nominato infermiere per il resto dei malati.»

Dopo le arance, osservai che il sidro otteneva i migliori effetti. In verità non è stato completamente efficace. In ogni caso, chi lo ha assunto, era in via di guarigione meglio degli altri che assumevano altri cibi entro quindici giorni, che era il tempo che durarono queste cure differenti, salvo le arance. La putrefazione delle loro gengive, ma specialmente la loro stanchezza e debolezza, erano in qualche modo diminuite, e il loro appetito aumentò.»

Sperimentazione Clinica

Claude Bernard, fisiologo francese (1813-1878)

Nel 1865 analizzò i limiti della sperimentazione sull'uomo nel manuale *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*; gli esperimenti, sosteneva, sono necessari al progresso della medicina e delle scienze mediche, ma entro certi limiti.

"Il principio della moralità della medicina e della chirurgia consiste nel non condurre mai su un uomo un esperimento che potrebbe in qualsiasi misura nuocerli".

L'etica di Bernard in merito alla sperimentazione sull'uomo lasciava che fosse compito del singolo medico o chirurgo stabilire cosa andasse considerato dannoso per il soggetto e cosa risultasse utile alla scienza: enormi erano le differenze tra medici e chirurghi nella valutazione di rischi e benefici

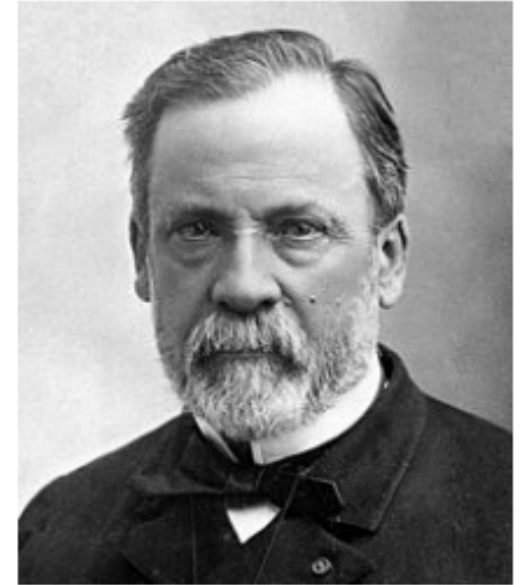


Sperimentazione Clinica

Louis Pasteur (1820-1895)

Nel 1885 Pasteur provò il suo vaccino antirabbico, mai testato prima, su un bambino di 10 anni che era stato morso da un animale affetto da rabbia. Quando il bambino guarì, vi fu chi ne biasimò tanto l'etica quanto le basi teoriche, ma il successo travolgente del vaccino protesse Pasteur dalle critiche.

Sta di fatto che dai suoi appunti di laboratorio non emerge alcuna prova che egli avesse davvero condotto esperimenti su animali, come da lui sostenuto per giustificare la decisione di trattare il bambino.



Sperimentazione Clinica

Giovan Battista Grassi



Giovan Battista Grassi
(1854-1925)

Nell'ottobre del 1898 dimostrano **il ciclo completo del plasmodio della malaria umana**, e anche che la trasmissione è specificatamente dipendente da zanzare del genere *Anopheles*.



Amico Bignami
(1862-1919)



Giuseppe Bastianelli
(1862-1959)

Sperimentazione Clinica



1898, Ottobre



Sperimentazione Clinica

1898, Ottobre

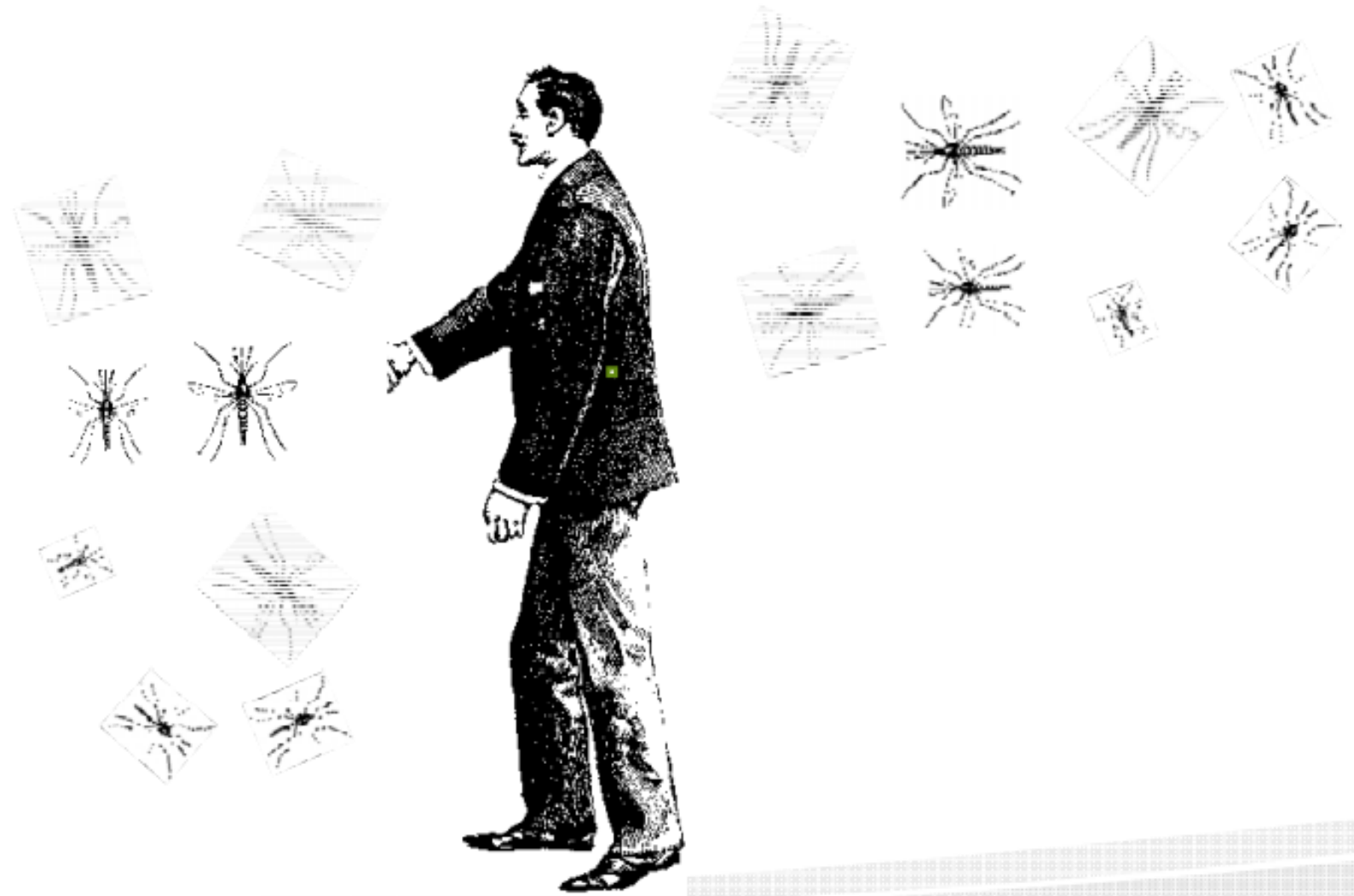


Ospedale Santo Spirito, Roma

Presso l'Ospedale Santo Spirito scelsero un paziente psichiatrico lì ricoverato da sei anni:
Abele Sola

Sanno per certo che in quei sei anni Abele Sola non aveva mai avuto la malaria...

Sperimentazione Clinica




Sperimentazione Clinica



La prima esperienza con successo positivo fu eseguita da BIGNAMI su certo ABETE SOLA, degente nell'ospedale di S. Spirito per malattia nervosa da 6 anni, il quale non aveva mai sofferto di febbri malariche. Si prestò volontariamente alla prova, a cui si procedette liberando in una camera apposita, fornita di zanzariere, le zanzare provenienti da Maccarese, luogo paludoso noto per l'intensità delle febbri.

Riferiamo testualmente dal resoconto che ne ha pubblicato BIGNAMI, la descrizione dell'esperienza.

Sperimentazione Clinica



L'etica della sperimentazione clinica

Dopo le aberranti sperimentazioni condotte nei campi di concentramento nazisti, la comunità internazionale, per la prima volta nella storia, decise di redigere un documento in cui porre limiti precisi alla sperimentazione sull'uomo. Era il 1947. I massimi esperti a livello mondiale scrissero quello che da allora viene chiamato il **Codice di Norimberga**. Con tale codice si proclama che **“il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario”**.

Tuttavia, la necessità di un consenso del paziente come requisito pieno e non sostituibile da altre forme di legittimazione venne compreso soltanto nei decenni successivi, attraverso un percorso non uniforme tra i vari Paesi.


Sperimentazione Clinica

Il Codice di Norimberga

Raccomandazioni del Codice di Norimberga (1947) per l'etica della sperimentazione sull'uomo.

1. Irrinunciabile il consenso informato
2. Beneficio per la società non altrimenti ottenibile
3. Preceduto dalla sperimentazione sull'animale
4. Evitata qualsiasi sofferenza non necessaria
5. Evitato il pericolo di morte o di disabilità
6. Disegnata affinché i benefici per l'umanità siano maggiori del rischio per il singolo
7. Opportunamente preparata al fine di proteggere il soggetto
8. Condotta solo da personale qualificato
9. Disegnata in modo tale da permettere al soggetto di ritirarsi in qualsiasi momento
10. Disegnata in modo tale da permettere al ricercatore di interromperla quando si accorgesse che essa genera sofferenza non necessaria al paziente

Sperimentazione Clinica




L'etica della sperimentazione clinica

Nonostante **il Codice di Norimberga** la storia delle sperimentazioni di nuovi farmaci sull'uomo è piena di esempi poco edificanti.

- Nel 1953 negli USA viene autorizzata la sperimentazione degli effetti di armi chimiche e biologiche su “volontari” (detenuti comuni o militari).
- Lo scandalo del "Tuskegee Syphilis Study": Per quarant'anni (1932-1972), il servizio sanitario pubblico degli Stati Uniti ha condotto un esperimento su 400 agricoltori afroamericani affetti da 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”).


Sperimentazione Clinica



L'etica della sperimentazione clinica

- 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. 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”.

Sperimentazione Clinica




L'etica della sperimentazione clinica/2

Oggi il principale documento che regola l'eticità delle sperimentazioni nell'uomo è la **Dichiarazione di Helsinki**, redatta nel 1964 dalla World Medical Association.


Se la **Dichiarazione di Norimberga** elenca principi di base a tutela degli individui coinvolti negli esperimenti, e rappresenta quindi una sorta di “**Costituzione**” della materia, la **Dichiarazione di Helsinki** entra maggiormente nei dettagli tecnici, così come avviene per le leggi e le norme attuative. Il dibattito in merito non è comunque concluso e altri documenti, spesso di valore locale, hanno visto la luce per risolvere i casi più controversi o particolari.

Sperimentazione Clinica




La Dichiarazione di Helsinki (1964)

Punti chiave:

1. Tradizione ippocratica
 2. Distinzione fra sperimentazione di base e sperimentazione terapeutica
 3. Consenso informato: condizione indispensabile
 4. Primato dell'interesse del paziente
 5. Atteggiamento restrittivo nei confronti del placebo
- 

Sperimentazione Clinica



La Dichiarazione di Helsinki (1964)/2

Principi basilari per la ricerca medica:

1. Doveri del medico di proteggere la vita, la salute, la riservatezza e la dignità dei soggetti
2. Conforme ai principi scientifici universalmente accettati e basata su dati di letteratura e/o derivanti da studi preclinici
3. Attenzione per l'ambiente e gli animali
4. Disegno ed esecuzione descritti in un protocollo da sottoporre a CE
5. Responsabilità è sempre del ricercatore (medico) qualificato
6. Obiettivo proporzionato al rischio per i soggetti con salvaguardia della loro integrità

Sperimentazione Clinica

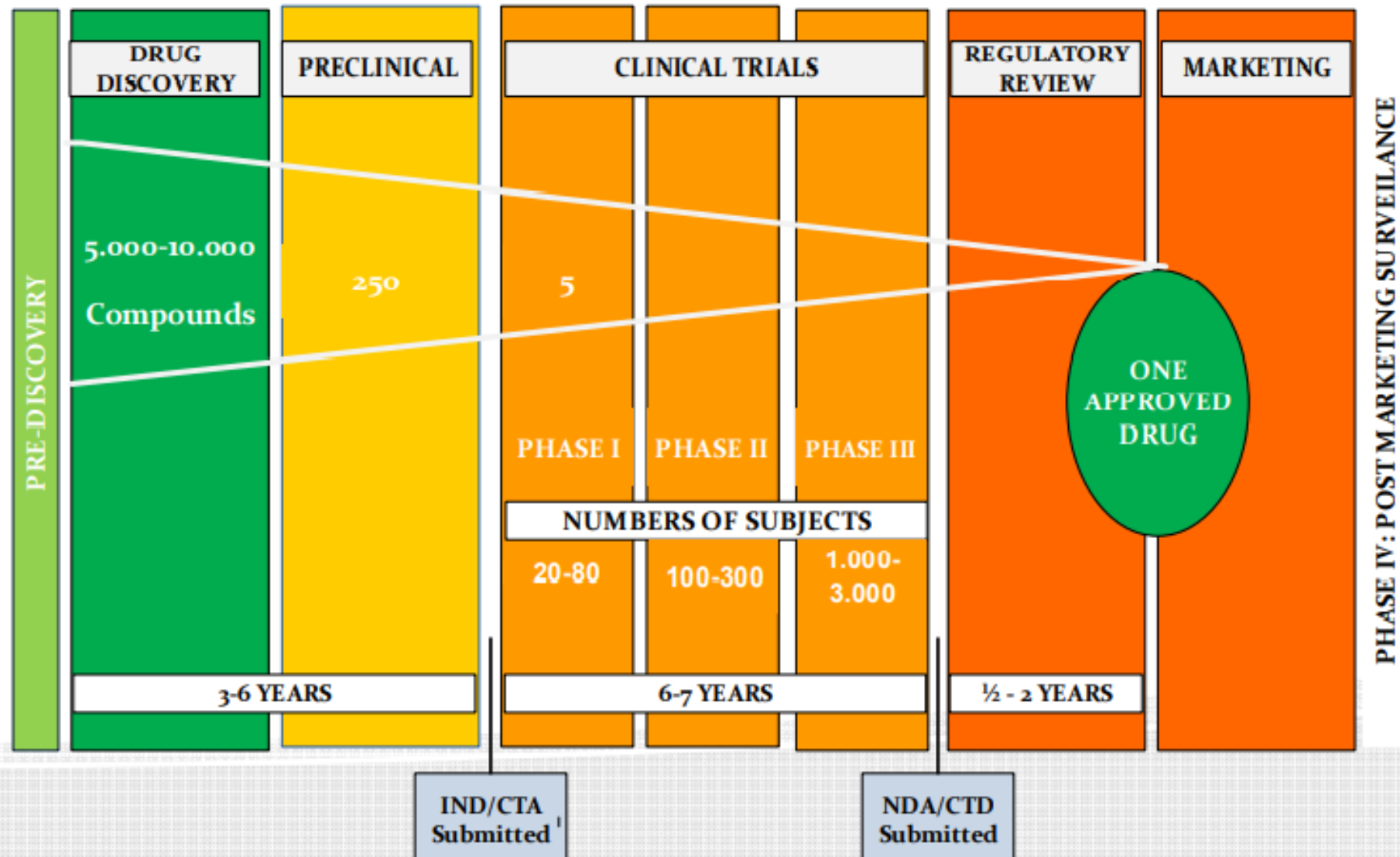


La Dichiarazione di Helsinki (emendamenti)

- 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
- 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
- 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
- 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
- 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
- 53th WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)
- 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)
- 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008
- 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

Sperimentazione Clinica

Processo di Sviluppo del Farmaco



Sperimentazione Clinica



Sperimentazione clinica di Fase I

OBIETTIVI

- Determinare la dose massima tollerata che può essere somministrata ad un paziente (DMT).
- Valutare il profilo farmacocinetico (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione)
- Fornire una prima valutazione sulla sicurezza del nuovo composto


SOGGETTI

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

DURATA

- 1 - 2 anni

Sperimentazione Clinica



Sperimentazione clinica di Fase II

OBIETTIVI

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


SOGGETTI

- Fase IIa: numero ridotto di pazienti. Studi non comparativi, miranti ad identificare il range di dosi efficaci.
- Fase IIb: numero maggiore di pazienti, da 100 - 300 pazienti. Studi comparativi in confronto a placebo o con un farmaco già in commercio per quella patologia.

DURATA

- 1 - 2 anni

Sperimentazione Clinica




Sperimentazione clinica di Fase II

La fase II è cruciale nello stabilire se continuare o meno la sperimentazione. La conclusione positiva degli studi di fase II, anche se non fornisce ancora la sicurezza che il farmaco corrisponda effettivamente alle attese, sia per quanto concerne l'attività clinica che per la tollerabilità, consente tuttavia di raggiungere alcune importantissime informazioni ai fini dello sviluppo successivo:

- la conferma della esistenza di una attività terapeutica; la definizione delle dosi terapeuticamente attive; una stima più corretta della tollerabilità nel paziente.

Queste informazioni, oltre ad essere importanti sotto il profilo scientifico, lo sono anche sotto quello industriale in quanto consentono di decidere l'opportuna allocazione degli investimenti per l'ulteriore sviluppo del farmaco.

Sperimentazione Clinica



Sperimentazione clinica di Fase III

OBIETTIVI

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


SOGGETTI

- Da 1000 - 3000 pazienti

DURATA

- 3 - 4 anni

Sperimentazione Clinica



Sperimentazione clinica di Fase IV

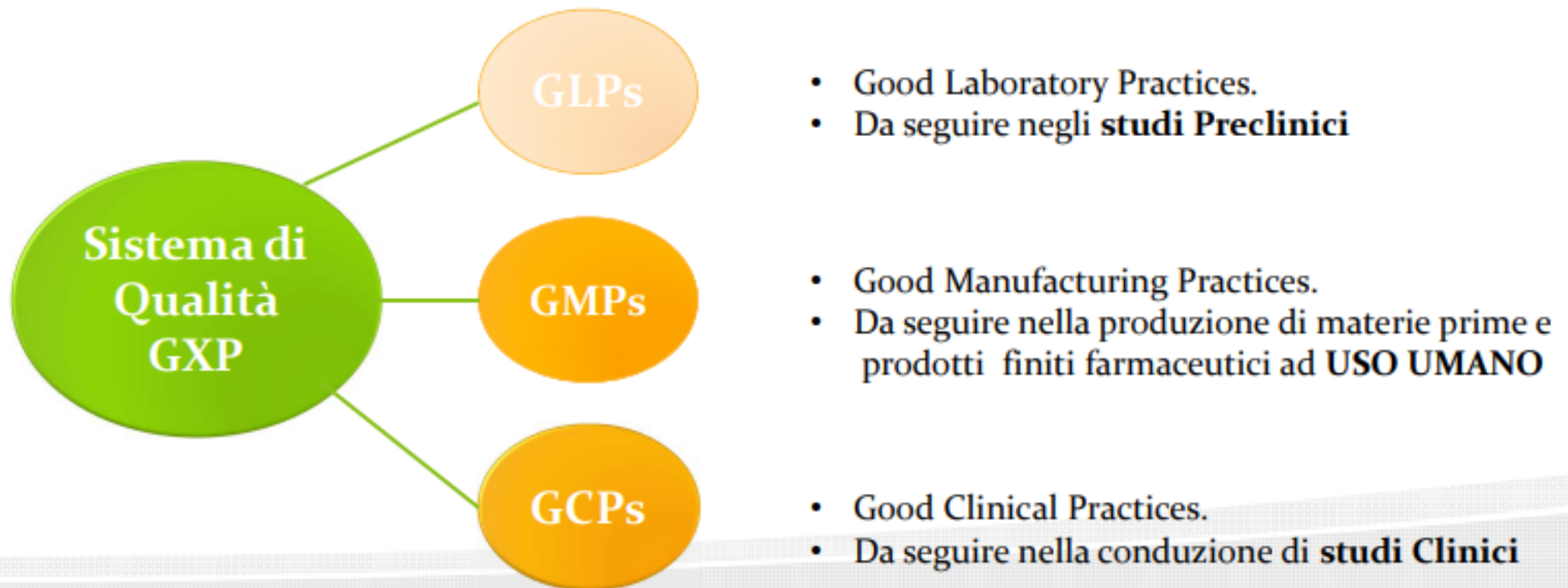
Sono gli studi 'post-registrativi' e si distinguono tra studi sperimentali e studi osservazionali.

Il farmaco è già in commercio e si raccolgono maggiori informazioni sulla sua sicurezza, sull'efficacia e sul suo uso più appropriato.


Sperimentazione Clinica

Sistemi di Qualità nello sviluppo di un farmaco

Nel processo di sviluppo dei farmaci tutte le attività devono essere conformi ad una serie di norme generalmente conosciute come «Buone pratiche standard» GXP.



Sperimentazione Clinica




L'applicazione della GMP

la GMP garantisce che:

- I risultati degli studi clinici non siano influenzati da qualità, sicurezza o efficacia derivante da una prassi produttiva inadeguata.
- Ci sia 'consistenza' tra lotti diversi dello stesso Medicinale sperimentale (Investigational Medicinal ProductI = IMP) usati in uno o più studi clinici e che i cambiamenti effettuati durante lo sviluppo del prodotto (metodi produttivi, specifiche, metodo analitici) siano adeguatamente documentati e giustificati.
- I soggetti degli studi non siano a rischio.

Sperimentazione Clinica



Che cos'è la GCP

La Buona Pratica Clinica (GCP) è uno standard internazionale di etica e di qualità necessari per **progettare, condurre, registrare e relazionare** gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani.

L'aderenza a questi standard garantisce pubblicamente non solo la **tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere** dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche **l'attendibilità** dei dati relativi allo studio clinico.

La linea guida deve essere osservata ogni qualvolta si producano dati clinici da sottoporre alle autorità regolatorie.

Sperimentazione Clinica



La storia della GCP

1938 - USA: primi requisiti formali per la sperimentazione animale

1948 - UK: prima sperimentazione clinica controllata

1960 - UK: commissione sulla sicurezza dei medicinali (dopo il caso talidomide)

1963 - USA: necessità di approvazione formale prima di effettuare una sperimentazione clinica e prima di immettere un nuovo farmaco sul mercato

1969 - USA: la sperimentazione clinica diventa obbligatoria per la autorizzazione alla immissione in commercio da parte della FDA

1970 - USA: introduzione delle GCP (Good Clinical Practice)

1980/1990 - EU: introduzione delle GCP (Italia: 1992)

1989 - USA/EU/JPN: si avviano i lavori dell'ICH

1997 - ICH: viene pubblicata l'ICH E6 - GCP

1997 - ITA: recepimento dell'ICH E6 - GCP con DM 15.07.97

2000 - UE: pubblicazione della nuova Direttiva (2001/20) Studi Clinici

2003 - ITA: recepimento Direttiva EU con DLeg del 24.06.03 N°211

2005 - EU: pubblicazione della nuova Direttiva sulla Buona Pratica Clinica

Sperimentazione Clinica

Il Trial clinico



Final Study Report



Produzione farmaco sperimentale GMP



Analisi statistica



Consenso informato

Table 6: Study Flow Chart

Day	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60					
Randomization Signal	Y																																																											
Baseline Evaluation (Vital Signs)	Y																																																											
Randomization (Blinded)	Y																																																											
Randomization (Open)	Y																																																											
First Dose (Day 0, 7, 14, 21, 28)	Y																																																											
Study Weeks	Y																																																											
Blood Sample (Weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12)	Y																																																											
ECG Sampling	Y																																																											
Pharmacokinetic Sampling	Y																																																											
Adverse Event Monitoring	Y																																																											
Concomitant Treatments	Y																																																											
Study Discontinuation	Y																																																											

Protocollo di studio




Logistica e Farmacia



Case Report Form

Sperimentazione Clinica



Che cosa è uno studio clinico e a cosa serve?

- Si definisce sperimentazione clinica, o studio clinico controllato, uno studio che genera dati clinici con lo scopo di valutare uno o più trattamenti applicati ad una determinata popolazione.
- In generale, la sperimentazione clinica di un farmaco ha lo scopo di valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di un farmaco e/o la combinazione di più trattamenti.
- I dati derivati dalla sperimentazione clinica, se favorevoli, permettono di portare il nuovo farmaco alla commercializzazione; se infatti, un farmaco si dimostra efficace in uno studio è possibile che possa diventare in futuro una terapia standard (cioè una terapia convenzionale che viene effettuata nella pratica clinica).

Sperimentazione Clinica



I principi della sperimentazione clinica

I principi per affrontare una sperimentazione clinica metodologicamente corretta sono stati formalizzati in una serie di norme di **PIANIFICAZIONE** e di **CONDUZIONE** che rendono scientificamente valida la sperimentazione stessa.

Sperimentazione Clinica




Il Protocollo di studio

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.

Sperimentazione Clinica




Obiettivo della ricerca

La definizione degli obiettivi della ricerca presuppone che ci sia una ipotesi di lavoro che contenga 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

Sperimentazione Clinica




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

Sperimentazione Clinica



End-Point

L'end-point è la misura dell'esito.

Gli end-point sono le “variabili di risposta”, ossia le misurazioni fatte per rispondere ai quesiti della sperimentazione.

Si possono suddividere in end-point primari e secondari. I primi sono rappresentati da esiti come ad es. la mortalità, il n. di infarti, il n. di ictus. I secondi, invece, rappresentano degli indicatori come i valori di pressione sanguigna, la colesterolemia, la densità minerale ossea.


Sperimentazione Clinica



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.


Sperimentazione Clinica



Tipi di trattamento di controllo

- **Nessun Trattamento:** un gruppo prende il farmaco, l'altro nessun trattamento.
- **Placebo:** uno o più gruppi prendono il farmaco, un gruppo prende il placebo inerte.
- **Farmaco di confronto:** un gruppo prende il farmaco sperimentale e l'altro il farmaco di confronto.
- **Farmaco di confronto e placebo:** un gruppo prende il farmaco sperimentale, un gruppo di farmaco di confronto, un gruppo il placebo

Sperimentazione Clinica



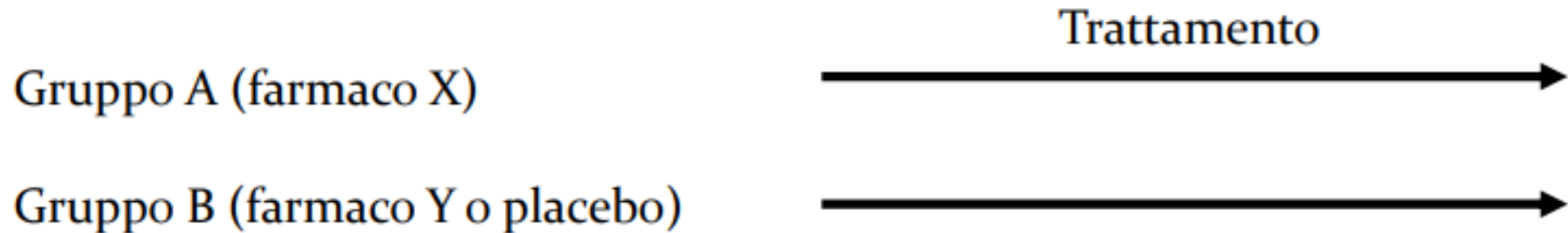
Scopo del confronto tra trattamenti

- **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.

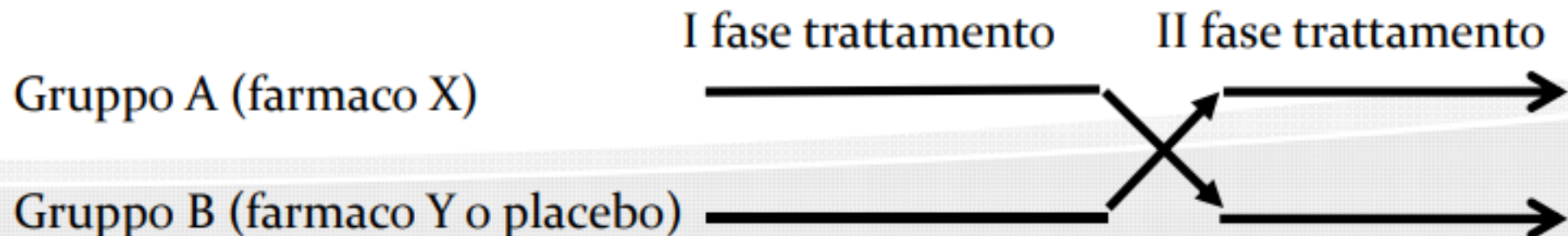
Sperimentazione Clinica

Disegno dello studio

Gruppi paralleli: ciascuno gruppo assume un trattamento diverso



Cross-over: ciascun gruppo riceve entrambi i trattamenti



Sperimentazione Clinica

Disegno dello studio

- ✓ Il vantaggio di un disegno cross-over è la riduzione della variabilità derivante dal fatto il confronto avviene **entro** i soggetti e non tra i soggetti. Ciascun soggetto funge quindi da controllo di se e questo permette il reclutamento di un numero minore di soggetti.
- ✓ 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)

Sperimentazione Clinica




La scelta del paziente

La scelta del paziente deve essere:

- Idonea ad esplorare le ipotesi di ricerca;
- Omogenea;
- Numericamente adeguata a fornire un campione statisticamente significativo.

Sperimentazione Clinica



La pianificazione della ricerca

Pianificare al meglio la ricerca significa scegliere un disegno sperimentale che applichi tecniche (es.: randomizzazione e cecità) che servono ad eliminare / ridurre gli elementi di giudizio soggettivi e/o influenze esterne in grado di alterare, positivamente o negativamente, i risultati.

Sperimentazione Clinica

Randomizzazione (random = 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.

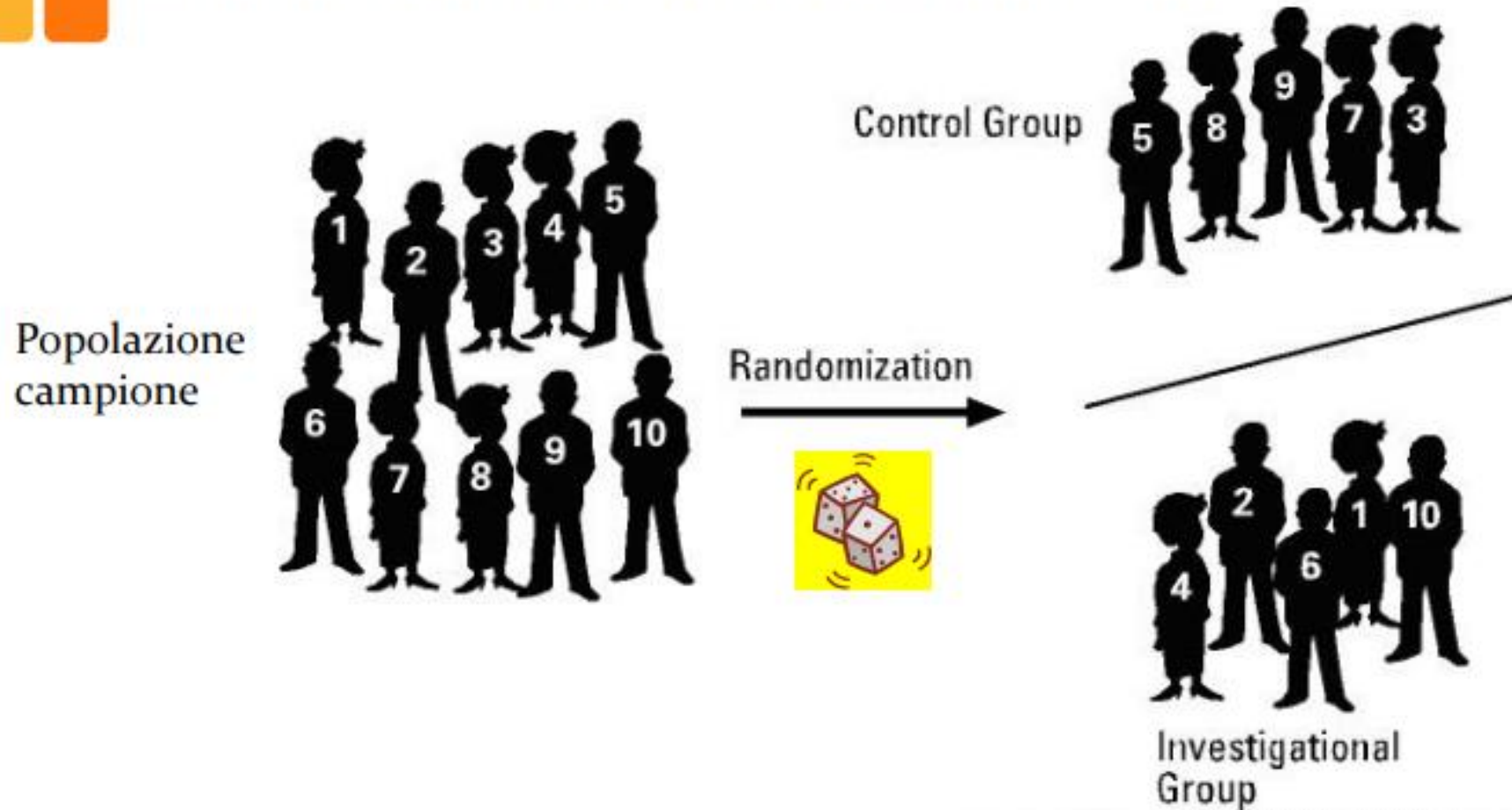
Esistono tabelle e software appositi per eseguire la randomizzazione




G.M. Crespi, Giocatori di dadi, 1740

Sperimentazione Clinica

Studi Controllati Randomizzati




Sperimentazione Clinica



Cecità

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

Sperimentazione Clinica




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.

Sperimentazione Clinica



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.

Sperimentazione Clinica



Le conclusioni

Le conclusioni dello studio sono riassunte in un rapporto di ricerca (FSR=Final Study Report) che evidenzia:

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

Sperimentazione Clinica



CTA – Clinical Trial Application

Sperimentazione Clinica



CTA – Clinical Trial Application **DM 21 Dicembre 2007**

Lo scopo della direttiva è ampio, include ogni sperimentazione clinica con qualsiasi medicinale da condursi su qualsiasi soggetto umano all'interno di ognuno dei 28 Stati membri.

- Intende semplificare i provvedimenti amministrativi che regolano i trial clinici;
- Creare un ambiente favorevole allo sviluppo di trial clinici;
- Incrementare la protezione dei partecipanti;
- Assicurare la credibilità dei dati.

Si applica al disegno, alla conduzione, alla registrazione e all'esposizione di **TUTTI** i trial clinici che coinvolgono prodotti sperimentali (IMP), per usi commerciali e non-commerciali.

Sperimentazione Clinica


LA NORMATIVA DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Decreto 21 dicembre 2007, n.51

Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

GU n.53, Suppl.Ord. N. 51, 3 marzo 2008

Sperimentazione Clinica



Finalità del decreto

- Identificare moduli e documentazione richiesta per la preparazione della CTA,
- Dettagliare le procedure per:
 - richiedere il parere del CE e l'autorizzazione all'AC
 - apportare un emendamento sostanziale e
 - notificare la conclusione a termine o anticipata/interruzione di una sperimentazione clinica
- Definire gli Investigational Medicinal Products (IMPs),

Tale decreto si applica a tutte le fasi e tipologie di studi, compresa la Fase I

Sperimentazione Clinica

Decreto 21 dicembre 2007

Consta di:

- 10 articoli

- Allegato 1: Guida dettagliata per la richiesta di autorizzazione di una sperimentazione clinica su un prodotto medicinale per uso umano, comunicazione di emendamenti sostanziali e dichiarazione di conclusione all'Autorità competente

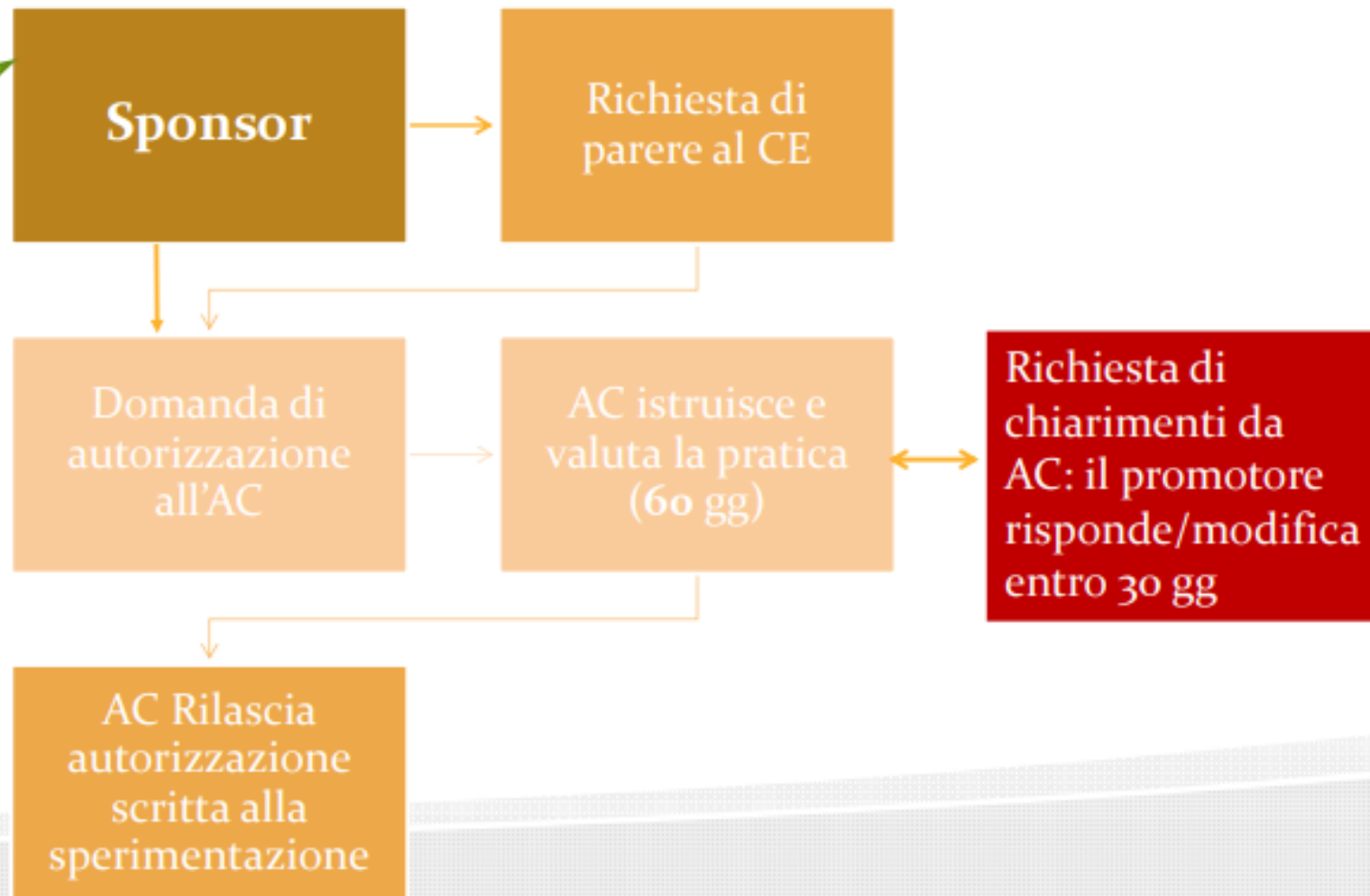
- Allegato 2: Guida dettagliata sul contenuto della domanda e dei documenti da inviare ad un comitato etico per la richiesta di parere per una sperimentazione clinica su prodotti medicinali ad uso umano

- 15 Appendici

Sperimentazione Clinica

Procedura per la richiesta di sperimentazione clinica

Prima di sottoporre la documentazione al CE e AC lo sponsor ha l'obbligo di registrare il Trial Clinico nel data base EudraCT gestito dall'EMA



Sperimentazione Clinica




IMP

L'articolo 2, comma 1, lettera d del D.L.vo n.211 (24 giugno 2003) definisce il **'medicinale sperimentale'** (IMP = Investigational Medicinal Product):

*“una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una **sperimentazione clinica** compresi i prodotti che hanno già ottenuto un 'AIC ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in **forme diverse** da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per **indicazioni non autorizzate** o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata”* (costi a carico dello Sponsor)

Sperimentazione Clinica




Centralizzazione dell'Autorizzazione

Decreto Legge N. 158 del 13 Settembre 2012 convertito, con modificazioni, in Legge 8 novembre 2012, n. 189

- AIFA assume il ruolo di autorità competente unica per tutte le fasi assorbendo le funzioni delle direzioni generali (per la fase I si avvale ancora dell'ISS fino a d.m.),
- AIFA deve adeguare in tempi rapidi la propria struttura (personale e procedure) per far fronte al nuovo ruolo,
- AIFA deve interagire con i CE per evitare sovrapposizioni di valutazione di protocolli.


Sperimentazione Clinica



Documentazione necessaria per la CTA

- ✓ **Dossier del prodotto medicinale sperimentale** (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD)
 - Dati di **Qualità** del prodotto
 - Dati **Non Clinici** di **Farmacologia** e **Tossicologia**
 - **Precedenti studi clinici** e dati sull'uso clinico
 - Valutazione del **beneficio** e del **rischio assoluto**
- ✓ **Protocollo Clinico** proposto
- ✓ **Investigator's Brochure** (IB)

Sperimentazione Clinica



Documentazione Non Clinica

Promotore è tenuto ad inviare, per quanto possibile, le informazioni non cliniche nell'IMPD completo suddiviso secondo le tematiche elencate nell'**App. 2 del DM 21.12.2007**.

- Farmacodinamica (primaria, secondaria, sicurezza farmacologica, interazione farmacodinamica)
- Farmacocinetica (metodi di analisi, ADME, Interazioni farmacologiche)
- Tossicologia (tossicità dose singola, tox per dose ripetuta, tossicocinetica)
- Genotossicità (*in vitro*, *in vivo*)
- Tollerabilità locale
- Altri studi di tossicità (per terapie geniche, studi di biodistribuzione, persistenza ed integrazione, studi di immunotossicità per terapie cellulari somatiche e geniche)


Sperimentazione Clinica

Valutazione rischi/beneficio e rischio assoluto

La documentazione deve essere prodotta, ove applicabile, in accordo all'elenco delle tematiche dell'**App. 3 del DM 21.12.2007** da integrare secondo necessità:

- Farmacologia clinica (meccanismo d'azione primaria, effetti farmacologici secondari, interazione farmacodinamica)
- Farmacocinetica clinica (ADME, farmacocinetica dei metaboliti attivi, relazione concentrazione plasmatica-effetto, dosaggio e tempo-dipendenza, popolazione speciale di pazienti, interazioni)
- Esposizione nell'uomo (sicurezza, efficacia, studi su pazienti volontari sani)
- Determinazione dei rischi e dei benefici

Sperimentazione Clinica



Investigator's Brochure (IB)

- IB è una raccolta di dati clinici e non clinici, sul/i prodotto/i in sperimentazione che sono di pertinenza per lo studio del/i prodotto/i nell'uomo.
- Il suo scopo è quello di fornire agli sperimentatori e alle persone coinvolte nello studio clinico informazioni che rendano più agevole la comprensione del rationale del protocollo e l'aderenza a diversi fattori chiave del protocollo, quali il dosaggio, la frequenza /l'intervallo delle dosi, i metodi di somministrazione e le procedure per il monitoraggio della sicurezza del prodotto.

Sperimentazione Clinica



Investigator's Brochure (IB)

- Deve essere compilata in base alla guideline **ICH** su **GCP E6(R1)** recepita nella legislazione europea come **CPMP/ICH/135/95**
- Deve riportare tutte le **informazioni** e le **prove** disponibili a supporto:
 - del **razionale** per condurre il trial clinico proposto
 - dell'**uso sicuro** dell' IMP
 - della **dose**, metodi di **somministrazione**, **frequenza / intervallo** di somministrazione
 - delle procedure di **monitoraggio** della sicurezza
- L'informazione deve essere **concisa, semplice, oggettiva, bilanciata** e non **auto-promozionale**
- **Focus** su info **studi non-clinici** (risultati nell'animale di **PK, PD, TOX, ADME**) e **clinici** disponibili sull'IMP
- **Minime info** richieste per **CMC/Quality** dell'IMP

Sperimentazione Clinica

Quali sono gli attori?



Monitor



Competent Authority



Investigator

PAZIENTE/
SOGGETTO

CRO
(contract research
organization)



Sponsor



Ethics Committee

AUDITOR

Sperimentazione Clinica

Sponsor

E' il promotore della sperimentazione, ovvero: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.



Sperimentazione Clinica

Il Comitato Etico



E' un organismo indipendente, istituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica, composto da personale sanitario e non, con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e il benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione.

Le sue decisioni avranno come riferimento etico la **Dichiarazione di Helsinki** e le raccomandazioni del **Comitato Nazionale di Bioetica** e come riferimento clinico le norme di **Buona Pratica Clinica**.

Sperimentazione Clinica

Il Comitato Etico: Funzioni



L'obiettivo:

Stabilire se i rischi e gli inconvenienti legati ad uno studio sono giustificati con i prevedibili benefici per i soggetti coinvolti.

Valuta:

- Adeguatezza del protocollo.
- Materiale e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il *consenso informato da parte dei soggetti*.
- Idoneità dello Sperimentatore.
- Condizioni di risarcimento nel caso di danni ad un soggetto.
- Entità ed adeguatezza della remunerazione del Centro e dell'indennizzo del volontario sano.

Sperimentazione Clinica



La CRO (Contract Research Organization)

Una società, un'istituzione, o un'organizzazione privata o qualsiasi altro organismo con cui il promotore della sperimentazione ha stipulato un contratto o ha stipulato altra forma di accordo, per affidare alla stessa una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica (stesura del protocollo, selezione dei centri e degli sperimentatori, selezione e utilizzazione del monitor, elaborazione dei report, analisi statistica, preparazione della documentazione da sottoporre all'autorità regolatoria ecc.), come previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione medesima connesse con la sperimentazione stessa;




MINISTERO DELLA SALUTE

Decreto 15 Novembre 2011

Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali

Sperimentazione Clinica



Lo Sperimentatore

Figura centrale determinante per il corretto svolgimento di uno studio clinico.

Secondo le norme di Buona Pratica Clinica: *“una o più persone responsabili dell’attuazione pratica dello studio e dell’integrità, salute e benessere dei soggetti nel corso dello studio”*.

- Deve accettare e firmare il protocollo con lo Sponsor, confermare per iscritto di avere letto, capito e di voler operare in accordo con il protocollo e con le GCP, accettando la supervisione del Monitor e le procedure di controllo e concordando con lo Sponsor i criteri di pubblicazione.
- Deve raccogliere, registrare e riportare i dati correttamente e trasmetterli allo Sponsor.
- Deve accettare e sottoscrivere il rapporto finale dello studio.

Sperimentazione Clinica



Il Monitor


Rappresenta il principale tramite di comunicazione tra Sponsor e Sperimentatore.

Secondo le norme di Buona Pratica Clinica: *“deve avere qualifiche ed esperienza per una competente revisione di quel particolare studio”*.

Viene nominato dallo Sponsor allo scopo di monitorare e riferire sullo stato di avanzamento dello studio e verificarne i dati.

Attività principale: visitare lo Sperimentatore presso il centro di ricerca ed assisterlo prima, durante e dopo lo svolgimento dello studio, verificando che il suo operato sia in accordo con le norme di Buona Pratica Clinica, garantendo la comunicazione con lo Sponsor e controllando la qualità dei dati.

Sperimentazione Clinica



Farmacovigilanza

Evento avverso (AE)

‘qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento’

Reazione avversa (ADR)

‘qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata’

Eventi avversi seri (SAE) / Reazione avversa seria(SADR)

qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose ha esito:

- pericolo di vita o morte
- richiede ospedalizzazione o prolungamento di degenza in ospedale
- determina invalidità o incapacità gravi o prolungate
- comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto


Sperimentazione Clinica



Obblighi dello Sperimentatore

- Notificare **entro 24 ore** tutti i **SAE** allo Sponsor (SAE Fax Form o e-SAE Form), anche se le informazioni sono incomplete (eccezione: quelli che il protocollo esclude).
- Redigere successivamente un rapporto dettagliato con ulteriori follow-up.
- Comunicare allo Sponsor, secondo protocollo, gli eventi avversi e/o critiche anomalie di laboratorio.
- Valutare ciascun evento secondo **gravità** e **rapporto di causalità** con IMP o terapie concomitanti.
- Seguire ciascun evento fino a risoluzione o conclusione dello studio.

Sperimentazione Clinica



Gestione Eventi Avversi non Seri


- ✓ Registrati dallo Sperimentatore nella CRF
- ✓ Raccolti periodicamente dal Promotore
- ✓ Inseriti nel Final Report dello studio

Sperimentazione Clinica

Obblighi dello Sponsor



Sperimentazione Clinica




SUSAR – segnalazioni d’urgenza

Nelle linee guida si indicano i tre criteri che identificano una segnalazione di farmacovigilanza soggetta a trasmissione d’urgenza (SUSAR):

- **CAUSALITA’:** (almeno il sospetto) correlazione con IMP;
- **SERIETA’/GRAVITA’:** decesso, pericolo di vita, ospedalizzazione, invalidità/incapacità, anomalia/difetto alla nascita, ‘medically important’;
- **UNEXPECTEDNESS:** quando la reazione/evento avverso è inatteso.

Sperimentazione Clinica




Cosa deve essere riportato

- ✓ SUSAR occorse nello studio
- ✓ SUSAR occorse in un altro studio ma con lo stesso IMP

Studi clinici con Comparator: il Promotore deve riportare alle Autorità tutte le SUSAR occorse con il Comparator. Il Promotore trasmette la SUSAR al titolare AIC del Comparator.

Studi clinici con Placebo: Solitamente non occorre la notifica alle Autorità di eventi occorsi con il Placebo, salvo che l'evento non sia correlato o correlabile al Placebo stesso.

Sperimentazione Clinica



Cosa deve essere riportato

Studi clinici in doppio cieco: il Promotore deve aprire il codice di randomizzazione solo in caso di sospetta SUSAR e solo per il paziente in questione.

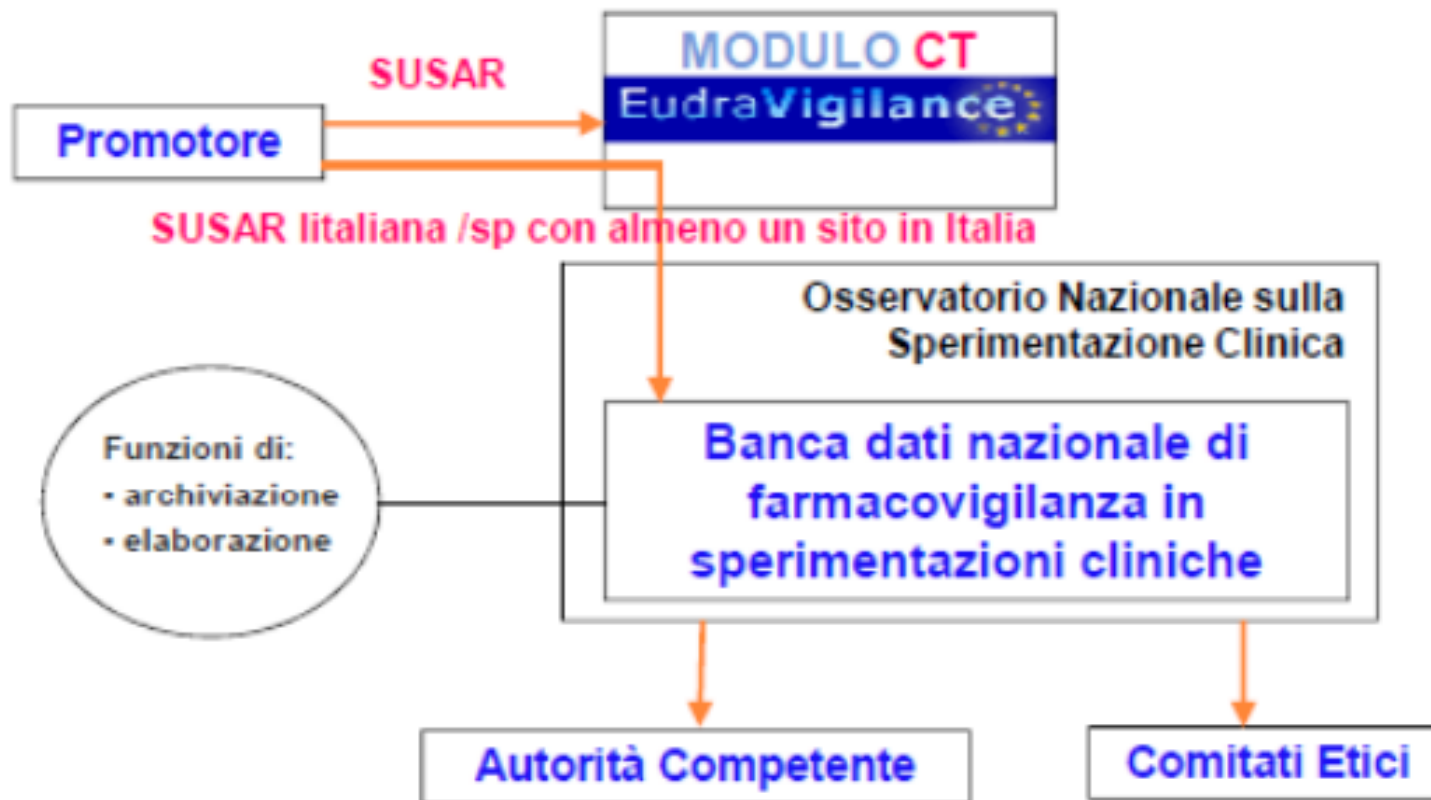
All'apertura del codice (SUSAR):

Farmaco in studio	si notifica
Placebo	si notifica solo se correlato
Comparator	si notifica solo se 'unexpected'

Non è richiesta notifica urgente per: reazioni serie previste, reazioni non serie
eventi ritenuti non correlati all'IMP

Sperimentazione Clinica

Flusso delle notifiche



Sperimentazione Clinica

SITI UTILI

- **EMA (European Medicines Agency)**

www.emea.eu.int

- **European Commission**

www.eudra.org

- **FDA (Food and Drug Administration)**

www.fda.gov

- **ICH (International Conference of Harmonization)**

www.ich.org

- **Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci (PRC) dell'AIFA**

www.agenziafarmaco.gov.it/ricclin/it/node/1