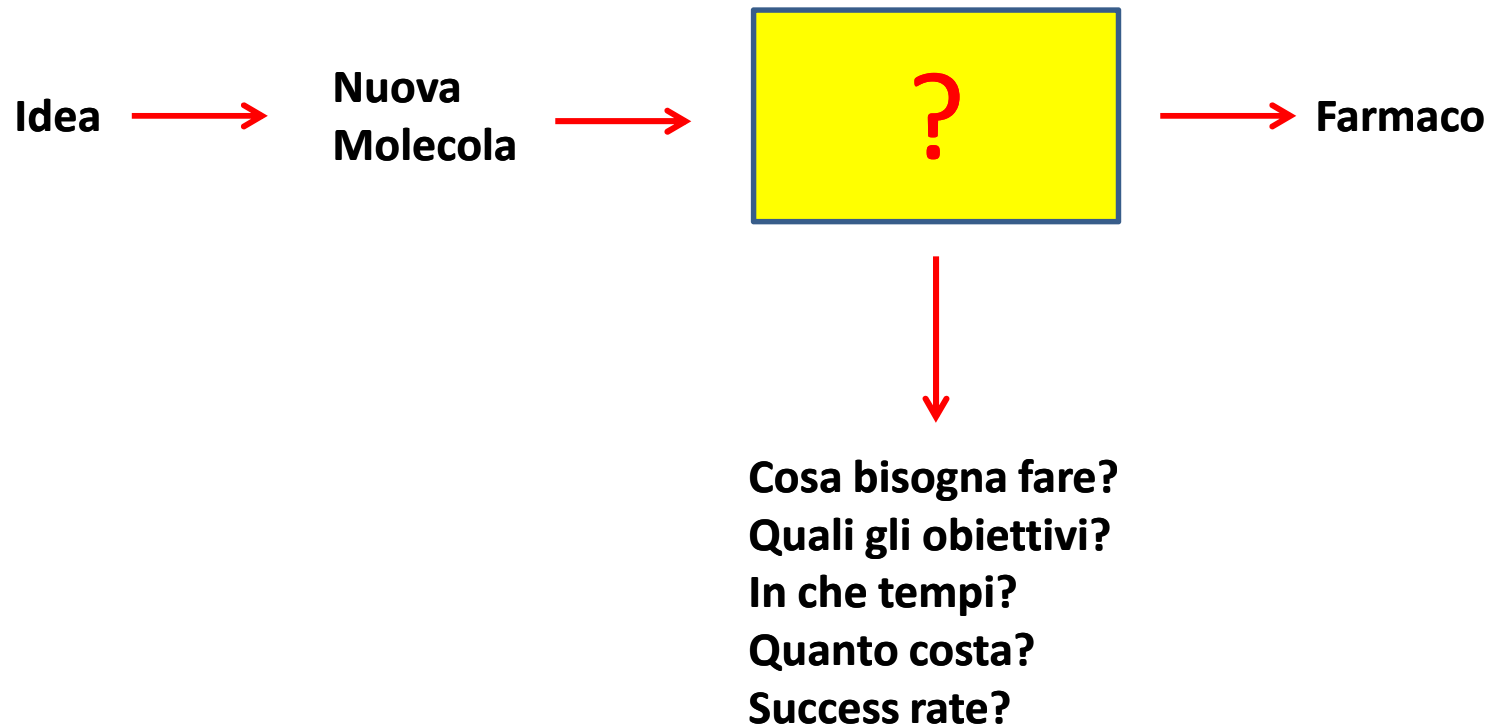


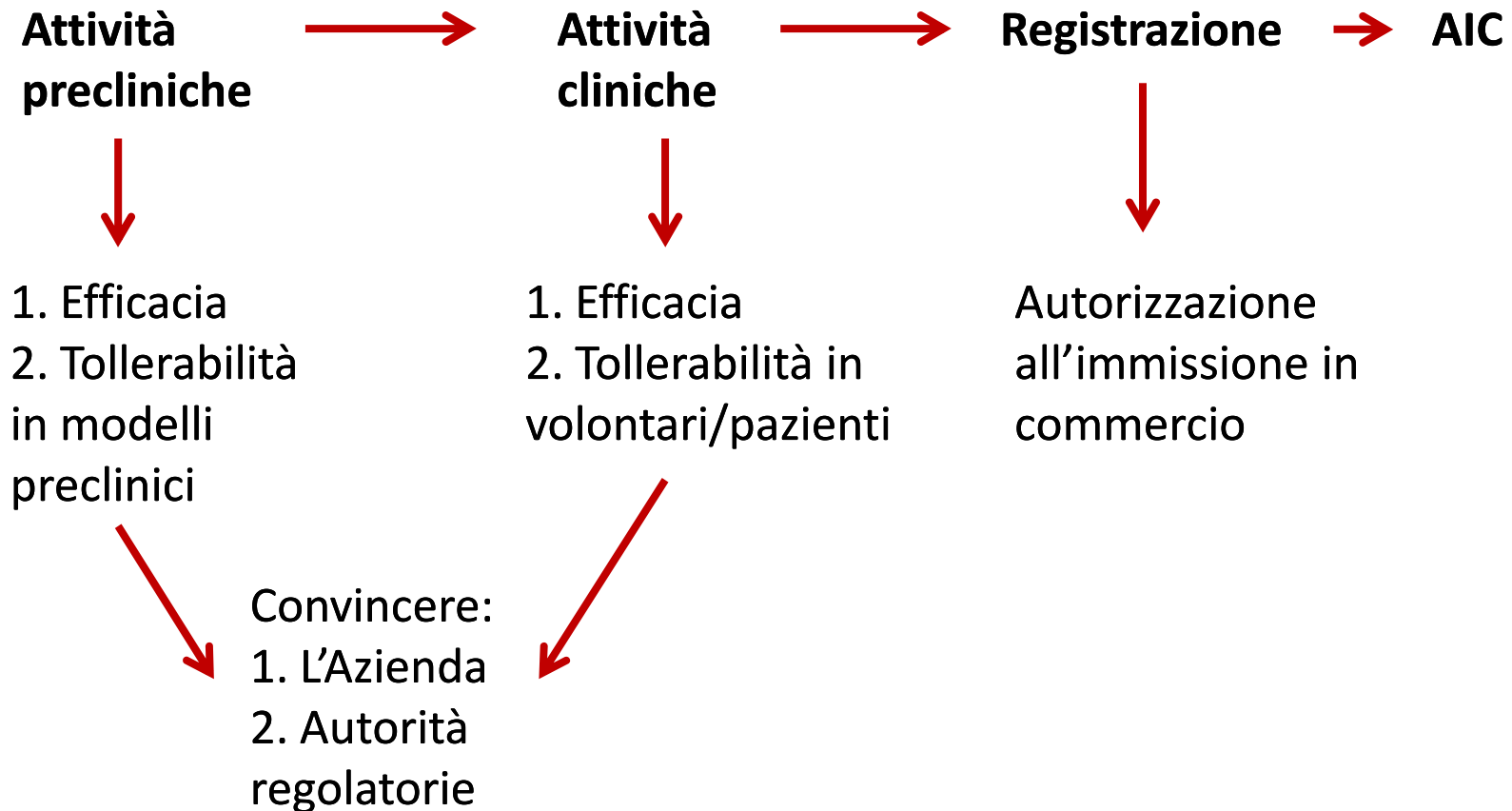
Farmaci e Studi Clinici

Dr Valeria Tosi

Scoperta di un Nuovo Farmaco



Obiettivi delle diverse fasi dello sviluppo



LE FASI DELLO SVILUPPO CLINICO DEL FARMACO

Per convenzione, lo sviluppo clinico di un nuovo farmaco viene suddiviso in 4 fasi:

- Fase I
- Fase II (IIA e IIB)
- Fase III
- Fase IV (IV A e IV B)

I REQUISITI E LE NORME DELLE SPERIMENTAZIONI

Le “nuove” garanzie

- **Trasparenza dei dati**
- **Assenza di conflitto di interessi**
- **Corretta divulgazione**

LA FASE I

“Primi studi su un nuovo principio attivo condotti nell’uomo spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica del principio attivo nell’uomo.”

DM 27 aprile 1992

Allegato alle Norme di Buona Pratica Clinica; Glossario

LA FASE I

- **Obiettivo:**

raccogliere informazioni che consentano l'avvio degli studi terapeutici con il nuovo farmaco, definendone:

- tollerabilità
- farmacocinetica
- metabolismo
- farmacodinamica
- interazioni



TUSKO
OVVERO:

“Il problema di come determinare correttamente la dose in una specie, basandosi sui dati ricavati in altre specie.”

(West LJ, Pierce CM, Thomas WD: Lysergic acid diethylamide: its effects on a male asiatic elephant. *Science* 1963, 138; 1100-1103)

FASE I: DALL'ANIMALE ALL'UOMO

- L'assunto implicito nel passaggio dall'animale all'uomo è che se dosi ripetute ed elevate sono innocue nell'animale, dosi singole e basse saranno probabilmente innocue nell'uomo (tossicità generale).
- Tossicità specifiche sono invece legate a caratteristiche individuali o di specie ed in genere si manifestano su terreni alterati dallo stato morboso e dopo somministrazioni prolungate.

LA FASE I: ASPETTI NORMATIVI

Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211

Art. 9 Inizio di una sperimentazione clinica

.....

2. Prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica il promotore della sperimentazione è tenuto a presentare la domanda di autorizzazione nella forma prescritta, individuata nella lettera a) del comma 11, all'autorità competente.

LA FASE I: ASPETTI ETICI

- Studi con finalità terapeutica nel paziente:
Presunzione di giovamento
Valutazione del rapporto beneficio/rischio
- Studi conoscitivi nel Volontario Sano:
Manca la presunzione di giovamento
Il corpo è usato come uno strumento



VOLONTARI SANI: RIFERIMENTI DI LEGGE

In uno studio in un soggetto sano volontario il rischio prevedibile non deve superare quel "*minimal risk*" insito in ogni atto della vita quotidiana



Il comportamento imprudente o negligente



SITUAZIONI PARTICOLARI

- Chemioterapici antitumorali
- Farmaci biotecnologici
- Terapie cellulari
- Terapia genica

N.B. Le industrie dei prodotti naturali non hanno autorizzazione a fare studi clinici (attenzione alle dichiarazioni aneddotiche in Internet)

SITUAZIONI PARTICOLARI

In questi casi, già oggi frequenti e che nei prossimi anni diverranno abituali, i primi studi clinici andranno eseguiti **direttamente nel paziente** cercando di ricavare dati della fase I tradizionale ed al tempo stesso di attuare un trattamento che, almeno in via presuntiva, svolga un effetto terapeutico.

FASE II A Obiettivi

- Dose finding
- Identificazione della posologia
- Tollerabilità
- Farmacocinetica in popolazioni speciali (insuff. renale, epatica, anziani)

FASE II A

- Disegni: in genere studi non comparativi;
spesso *add on*
- Numerosità: 150-250 soggetti

FASE II B

Primi studi controllati in doppia cecità verso placebo o sostanza attiva

Obiettivi:

alla fine della fase IIB disporre di risultati che dimostrino l'attività e la tollerabilità del farmaco consentendo di avviare gli studi allargati di fase III.

Soggetti: pazienti accuratamente selezionati

Numerosità: 600 – 1000 pazienti

FASE III

Tipologia:

- studi controllati (e non) di **efficacia e tollerabilità** in popolazioni di maggiori dimensioni
- quasi sempre multicentrici
- criteri di ammissione progressivamente meno restrittivi per avvicinarsi alle condizioni post-AIC

Obiettivi:

- conferma di attività e tollerabilità in popolazioni più ampie, meno selezionate;
- farmacocinetica di popolazioni
- approfondimento interazioni.

Numerosità: 2000-4000 e più soggetti

RICHIESTA DI AUTORIZZAZIONE ALLA
IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC)



alla fine della fase III

FASE IV

- **Fase IV A:** dalla richiesta di AIC alla commercializzazione
Indicazioni e dosaggi riportati nella Scheda Tecnica del farmaco
- **Fase IV B:** dopo la commercializzazione
Numerosità : da poche centinaia di pazienti a decine di migliaia

GLI ATTORI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Sponsor

possiede il farmaco sperimentale e finanzia lo studio; in genere (ma non sempre) è un'azienda farmaceutica

CRO

una società che si occupa di gestire in parte o completamente lo studio clinico per conto dello Sponsor

Sperimentatore

un medico che accetta di partecipare allo studio

Comitato Etico


autorizza lo studio presso il centro in cui opera lo sperimentatore

Soggetto

paziente o volontario sano che acconsente a partecipare allo studio

DEFINIZIONE E SCOPO

Il **monitoraggio** di uno studio clinico consiste nella supervisione del suo svolgimento, allo scopo di garantire che:

- Lo studio sia effettuato in accordo con quanto previsto dal protocollo e da eventuali emendamenti, e nel rispetto delle SOP, delle GCP e delle normative applicabili.
- Siano tutelati i **diritti**, la **sicurezza** ed il **benessere** dei soggetti coinvolti nella sperimentazione
- I dati raccolti siano **accurati, completi e verificabili**
 ***Dichiarazione di Helsinki***

DI CHI E' LA RESPONSABILITA'?

- Lo **Sponsor** è il responsabile finale!
- Lo sponsor delega il **monitor** o CRA (Clinical Research Associate)



ATTIVITA' DEL MONITOR

- Il monitoraggio di uno studio clinico si effettua principalmente mediante **visite periodiche** ai centri coinvolti
- Durante le visite vengono svolte diverse attività di verifica volte a garantire il corretto svolgimento della sperimentazione
- Tutte le attività svolte vengono **documentate** per mezzo di uno specifico report di monitoraggio

Arruolamento dei soggetti

Il rispetto delle previsioni di arruolamento è una delle **difficoltà maggiori** in uno studio clinico

- Il 10% dei centri arruola un solo paziente
- Un altro 10% non arruola alcun paziente

Conseguenze:

- Prolungamento del periodo di reclutamento
- Necessità di aggiungere altri centri
- Ritardi nella conclusione dello studio
- Aumento dei costi

LA VISITA DI MONITORAGGIO

VERIFICA DEGLI EVENTI AVVERSI

A cosa serve

Garantire la corretta e tempestiva segnalazione degli eventi avversi occorsi durante lo studio

ATTENZIONE!!

Evento avverso

≠

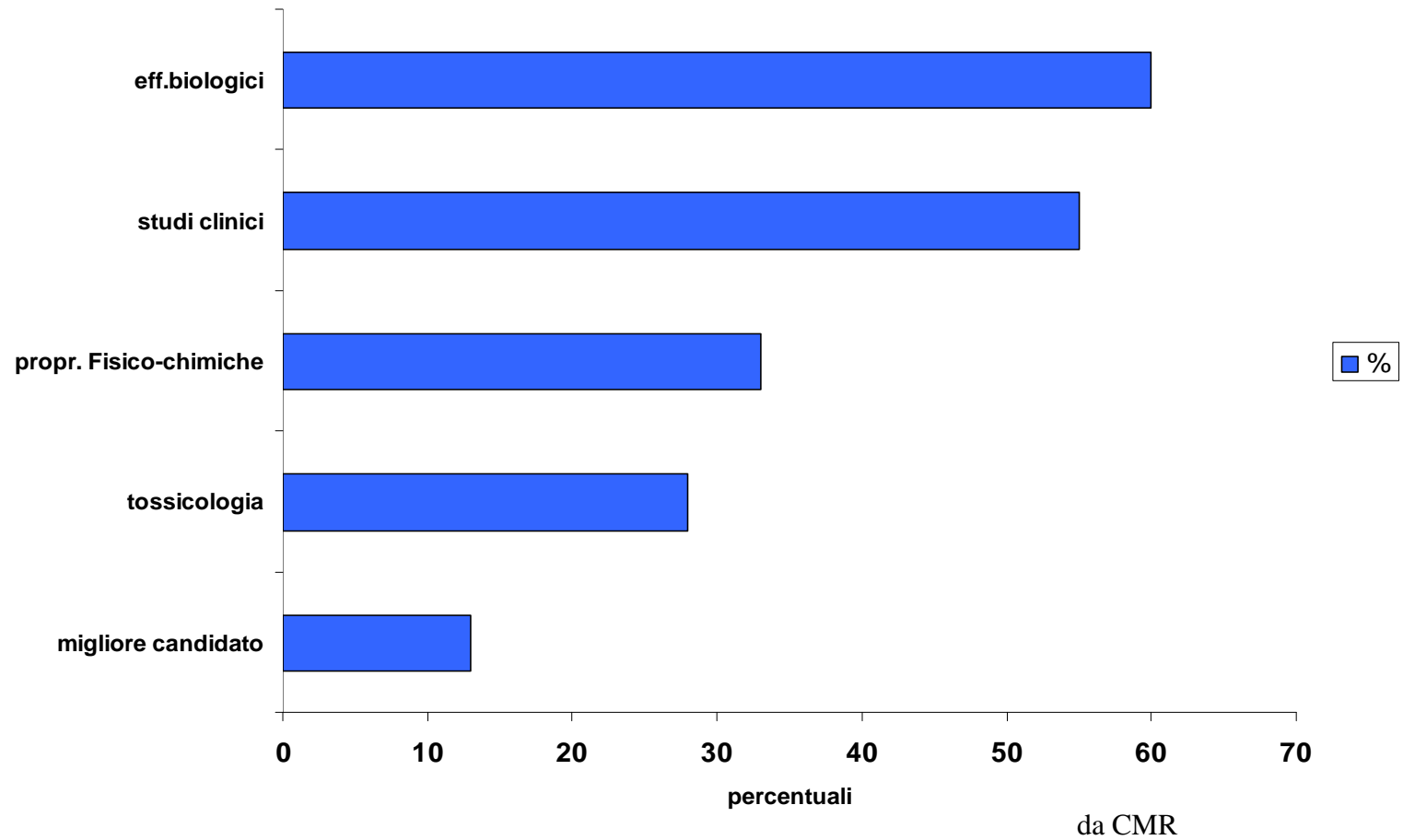
Effetto collaterale



QUALCHE NUMERO

- Tempi di sviluppo ('60 –'90) : da 8,8 y a 13,9 y
- Costo per immissione in commercio di nuova molecola sul mercato : circa 800 mio USD

PERCHE' I PROGETTI FALLISCONO ?



Domande & Risposte

I bambini capiscono se si sta fingendo?

Sì. Già a 18 mesi sanno riconoscere se a un'emozione corrisponde la giusta espressione del viso.



Vi siete schiacciati un dito?

Forse piangerete o forse no, in ogni caso difficilmente assumerete l'espressione estatica di chi riceve un dono inaspettato. Chi si mettesse a ridere in una situazione simile, poi, lo giudichereste un matto. Oppure uno che sta fingendo. Ma quando avete imparato a distinguere in questo modo il vero dal falso? Secondo una ricerca della Concordia University (Canada), siamo in grado di farlo già a 18 mesi. Per appurarlo, sono state studiate le reazioni di 92 bambini, dai 15 ai 18 mesi di età. Ai piccoli venivano mo-

strate scene in cui un attore esprimeva risposte emotive a un dato evento, a volte correttamente, a volte no. Per esempio: gli regalavano un gioco e sorrideva, si faceva male e piangeva. Oppure, piangeva davanti a un dono e rideva anche se si era ferito. I bambini più piccoli rispondevano sempre empaticamente alle espressioni del viso dell'attore (sorridevano se lui sorrideva, etc.). A 18 mesi, però, davanti alle espressioni "scollegate" dal contesto, i bambini mostravano diffidenza, cercando lo sguardo dei genitori per avere una conferma dei loro dubbi.

Uomini e donne sognano allo stesso modo?

Tra le braccia di Morfeo i due sessi hanno solo un incubo in comune: quello di cadere nel vuoto.



No. È quanto sostiene una ricerca dell'Università di Montreal (Canada), condotta lungo un arco di 11 anni, durante i quali sono stati analizzati i sogni di uomini e donne a partire da una lista di 56 variabili, fra le quali spiccavano sesso, cadute, inseguimenti, perdita dei denti, animali spaventosi. Tore Nielsen, fra gli autori della ricerca, riferisce che sono le donne ad avere sogni più paurosi, nei quali si verificano inseguimenti (83% contro il 78% degli uomini), morti, oppure compaiono animali pericolosi come ragni o serpenti. Gli

uomini sognano prevalentemente scene di sesso (85% contro il 73% delle donne) e di azione. I due sessi hanno in comune l'incubo di cadere, che si colloca al terzo posto come frequenza per entrambi. L'attività onirica cambia non solo in base al sesso, ma anche all'età: fra i 20 ed i 30 anni si hanno gli incubi peggiori, forse per via dell'incertezza che caratterizza spesso questa fase della vita. I diversi modi di sognare sono da ricondurre probabilmente alla pressione sociale e culturale, che nei maschi tende a sviluppare l'aggressività e nelle donne l'emotività.



Original Articles

Chlorambucil plus Rituximab as Front-Line Therapy in Elderly/Unfit Patients Affected by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Single-Centre Experience

Luca Laurenti,¹ Barbara Vannata,¹ Idanna Innocenti,¹ Francesco Autore,¹ Francesco Santini,¹ Nicola Piccirillo,¹ Tommaso Za,¹ Silvia Bellesi,¹ Sara Marletti,¹ Simona Sica,¹ Dimitar G. Efremov² and Giuseppe Leone¹

¹ Department of Hematology, Catholic University of Rome, "A. Gemelli" Hospital, Largo A. Gemelli 8, Rome, Italy.

² Department of Molecular Hematology, International Centre for Genetic Engineering & Biotechnology, Campus A. Buzzati-Traverso, Rome, Italy.

Correspondence to: Luca Laurenti, MD, Department of Hematology, Catholic University of Rome, "A. Gemelli" Hospital, Largo A. Gemelli 8- 00168, Rome, Italy. Tel. +390630154180, Fax +39063017319. E-mail: l.laurenti@rm.unicatt.it.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Published: May 2, 2013

Received: April 30, 2013

Accepted: May 1, 2013

Citation: *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013, 5(1): e2013031, DOI: 10.4084/MJHD.2013.031

This article is available from: <http://www.mjhid.org/article/view/11744>

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

References:

1. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon, 2008, pp 180-182.
2. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threutte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1770-1777. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200012143431770> PMID:11114313
3. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, Bican M, Koller CA, Giles FJ, Lerner S, Keating M. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1414-20.
4. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hessel M, Hopfinger G, Hess G, von Grunhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Barrebi A, Jager U, Cuzin B, Trnsey M, Westermann A, Wendler CM, Eichboest BF, Staib P, Bahler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Rüggen M, Mendila M, Kneha M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5) PMID:19767648
5. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wieda W, Detry MA, Lynn A, Kantarjian H. Early results of a chemoinmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4079-88. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.17.051> PMID:16411418
6. Tam CS, O'Brien S, Wieda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, Thomas DA, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):975-80. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-02-140353>
7. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bozars RF, Penitt AR, Hamblin T, Milligan DW, Child JA, Hamilton MS, Dearden CE, Smith AG, Bosanquet AG, Davis Z, Brito-Babopulle V, Else M, Wade R, Hillmen P; UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical

...oggi, piu' che in passato, il faro che guida le nostre scelte, deve essere il senso critico che nasce dalla corretta informazione!



GRAZIE A TUTTI PER LA PARTECIPAZIONE