



Roma, 8-11 novembre 2018

# Linee Guida dall'EBM ai Percorsi Assistenziali



ITALIAN CHAPTER



## Il metodo scientifico e gli studi clinici

Dominique Van Doorne



Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con portatori di interessi commerciali in campo sanitario



# Molti anni fa.....



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## TRATTATO DELLA NATURA DE' CIBI,

E DEL BERE CON LE  
Virtù loro, Vitiy, Rimedij,  
& Historie naturali

DEL SIG. BALDASSARE  
Pisanelli Medico Bolognese.

NOVAMENTE STAMPATA,  
Et con diligentia corretta.



IN GENOVA, 1584.

deueno chocere due volte, le foglie s'vna  
no in insalata, e le bianche nel brodo  
della carne, como le rape. Sono ambe-  
due gustuoli, e grate nelle mense.

### M E N T A.

**E** Lettione. La piccola, che ne gli hor-  
ti si semina, detta altrimenti mè-  
tuccia, & da alcuni menta Romana;  
ma si prendano solamente le cime.

**G**iuamenti. La menta è molto grata  
allo stomaco, & lo conforta, massime se  
è freddo, e debole: consuma la stemma.  
& risueglia gagliardamente l'appe-  
tito.

**N**ocumenti. Nuoce à chi hà lo stomaco,  
& il fegato caldo, perche riscalda no-  
tabilmente, assottiglia il sangue, e l'in-  
fiamma.

**D** Rimedio.

### 74 TRATTATO.

**R**imedio. Mangiandone poca quantità,  
& in compagnia d'herbe frigide, co-  
me è lattuca, la cicorea, e la porcellana,  
& altre simili, & in tempi freddi.

**G**radi. E calda, & secca nel secondo gra-  
do intenso, o vero nel terzo rimesso.

**T**empi, etadi, complessioni. E buona-  
ne tēpi freddi, per i vecchi, per i stem-  
matici, e melanconici.

**H**istoria naturale. La menta ammazza  
subito con grande efficatia i vermi nel  
corpo de fanciulli, dandosi vna dram-  
ma del suo succo con meza oncia d'a-  
gro di cedro, o di zuccaro rosato, o di  
siropo di scorza di cedro. Lena il sin-  
ghiozzo, la nausea, & il vomito, e da  
gran forza allo stomaco. Onde disse la  
scola salernitana; Numquā fuit lēta  
stomacho succurre



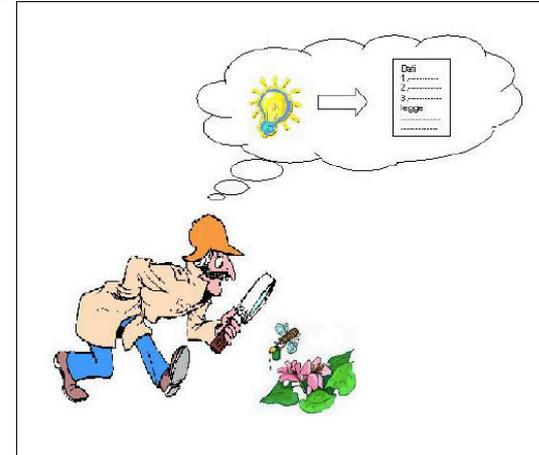
# Metodo empirico e induttivo



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## Nel 1747 James Lind intuisce come curare lo scorbuto



## Nel 1788 Jenner crea il primo vaccino per il vaiolo



Roma, 8-11 novembre 2018

# Prima vera sperimentazione moderna



ITALIAN CHAPTER



## Sperimentazione con Streptomina per la cura della TBC (anni 40)

### Placebo

sostanza inattiva senza effetti medici noti

### Randomizzazione

assegnazione casuale dei partecipanti ai vari gruppi dello studio (bracci)

### Mascheramento o Cecità

il paziente non sa cosa sta prendendo



Roma, 8-11 novembre 2018

# Studi clinici - 1



ITALIAN CHAPTER

- **Osservazionali**
  
- **Sperimentale semplice (senza gruppo di controllo)**  
tutti i partecipanti assumono il farmaco nelle medesime modalità



Parachutes reduce the risk of injury after gravitational challenge, but their effectiveness has not been proved with randomised controlled trials



# Studi clinici - 2



ITALIAN CHAPTER

- **Controllato**

- **Non randomizzato o Randomizzato:** i partecipanti sono suddivisi casualmente in due o più gruppi (bracci), confronto con placebo o con altro trattamento esistente
- **In cieco semplice:** i partecipanti allo studio non sono a conoscenza di cosa stanno assumendo;
- **In doppio cieco:** quando né il partecipante, né i clinici sanno cosa sta assumendo il paziente.

***Lo studio controllato, randomizzato, in doppio cieco  
produce le evidenze scientifiche più forti***



# Rischio/beneficio



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

## Beneficio

- “Esiti primari o endpoint veri”: esiti con forte impatto clinico (guarigione, riduzione della mortalità, aumento della sopravvivenza)
- “Esiti secondari o endpoint surrogati”: parametri clinici, analisi di laboratorio, progression free survival (PFS)

## Rischio

- valutazione degli eventi avversi o effetti collaterali

*Deve esistere una differenza statisticamente significativa  
nei confronti del placebo*



## Il codice di Norimberga (1947)

- Regole per la tutela dei pazienti sottoposti a sperimentazioni cliniche
- Consenso alla partecipazione allo studio

## Dichiarazione di Helsinki (1964)

- Crea le basi metodologiche per studi clinici più sicuri
- Comitati etici



Roma, 8-11 novembre 2018

# Sperimentazione di un nuovo farmaco



ITALIAN CHAPTER



Forte regolamentazione (EMA - AIFA)

## 1. Fase preclinica

Comprende la ricerca del bersaglio molecolare (target), l'individuazione della molecola potenzialmente attiva, gli studi in vitro e gli studi sugli animali

## 2. Fase clinica

Si svolge nell'uomo – comprende 4 fasi



Roma, 8-11 novembre 2018

# Limiti dei modelli sperimentali



ITALIAN CHAPTER



“A full extrapolation of experimental data from laboratory animals to humans must be done with caution!”

Pastor CM and Frossard JL. FASEB J 2001

## Fase I

Farmacologia umana  
"Prima nell'uomo"

## Fase II

Esplorazione  
terapeutica

## La Fase III

Conferma  
terapeutica

## Fase IV

Chiamata anche  
post-approvazione  
Gestione del ciclo di vita

Obiettivi

- Sicurezza e tollerabilità
- Farmacocinetica (ADME)
- Farmacodinamica

- Effetto terapeutico
- Dose ottimale
- Sicurezza (tossicità)
- Prova di concetto.

- Conferma dell'efficacia e della sicurezza

- Dati della vita reale
- Sorveglianza sulla sicurezza (farmacovigilanza)
- Ottimizzazione della terapia di farmaci approvati.

Caratteristiche

- Numero ridotto di partecipanti (n = 20 - 100)
- Volontari sani (raramente pazienti),
- Centri specializzati
- Disegno in aperto

- Prima nei pazienti malati (n = 100 - 500)
- Istituzioni mediche e studi privati
- Disegno in aperto
- In cieco
- Comparativo
- A dosi multiple.

- Studi di grandi dimensioni (n = 1000 - >5000)
- Istituzioni mediche e studi privati
- Disegno multicentrico
- In cieco
- Comparativo.

- Numero molto elevato di pazienti
- Valutazioni a lungo termine
- Ulteriore sviluppo (per es., nuove indicazioni)



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fase 1 – Farmacologia umana



ITALIAN CHAPTER



## Prima somministrazione nell'uomo:

- ristretto numero di volontari sani
- regime di somministrazione a dosaggio crescente per valutare la tossicità
- profilo di sicurezza e tollerabilità del trattamento
- la farmacocinetica e la farmacodinamica
- non viene valutata ancora l'efficacia del trattamento

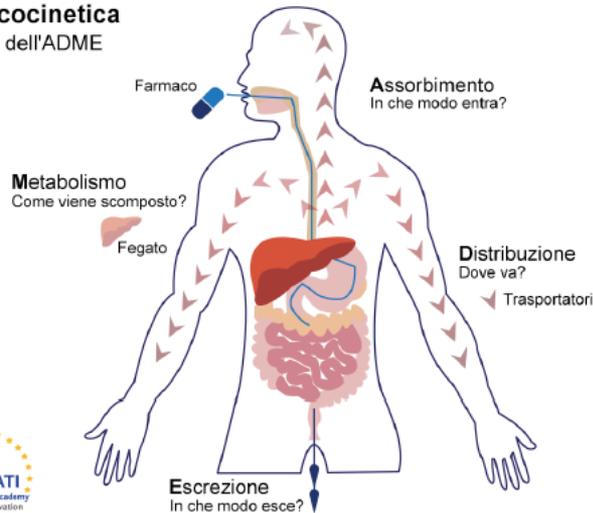
*Nel caso in cui l'esito della fase 1 sia ritenuto soddisfacente, si può iniziare a pianificare la fase successiva*



# Farmacocinetica

## Farmacocinetica

I principi dell'ADME



## Farmacodinamica:

## Studio dell'effetto del farmaco sull'organismo



Roma, 8-11 novembre 2018

## Fase 2 – Esplorazione terapeutica



ITALIAN CHAPTER



- Numero ristretto di pazienti (100-500)
- Effetto del trattamento sulla malattia
- Profilo di sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica
- Possono essere previsti diversi dosaggi del farmaco in vari bracci di trattamento

*Se si conferma un buon profilo rischio/beneficio si passa alla Fase 3*



Roma, 8-11 novembre 2018

## Fase 3 - Conferma terapeutica



ITALIAN CHAPTER



- Si fanno studi clinici quasi sempre randomizzati in doppio cieco, al dosaggio che viene ritenuto ottimale
- Su migliaia di pazienti
- Si conferma l'efficacia e il profilo di sicurezza del trattamento su diverse tipologie di pazienti (età, sesso, situazione clinica)

*Dopo la fase 3 si può presentare la domanda di autorizzazione  
all'immissione in commercio del farmaco*



Roma, 8-11 novembre 2018

## Fase 4 - Farmaco in commercio



ITALIAN CHAPTER



Nella vita reale:

- Paziente con comorbidità – pluri-terapie
- Riceve meno spiegazioni ed è meno controllato, visite non regolari e spesso brevi
- Il paziente non sempre assume correttamente il farmaco

Si continua a fare studi clinici, su una popolazione sempre più ampia e meno selezionata



Roma, 8-11 novembre 2018

# Farmacovigilanza



ITALIAN CHAPTER



- Si possono scoprire nuove indicazioni, nuovi dosaggi, nuovi effetti collaterali
- Si ridefinisce in continuazione il rischio/beneficio nella popolazione generale ed in diverse sottopopolazioni



Roma, 8-11 novembre 2018

# Vita reale



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

# Criticità degli studi clinici



ITALIAN CHAPTER



- Disegno dello studio:
  - rigidità del protocollo, criteri di inclusione dei pazienti, rappresentatività del campione, durata della sperimentazione, presenza di distorsioni (bias) validità statistica, interpretazione dei risultati
- Arruolamento e abbandono dei partecipanti
- Questioni etiche:
  - volontari sani, compensi, accesso alle sperimentazioni, criteri di inclusione dei pazienti



Roma, 8-11 novembre 2018

# Criticità degli studi clinici



ITALIAN CHAPTER

## Costi elevati della ricerca

Servono fondi per la ricerca indipendente





Roma, 8-11 novembre 2018

## Il futuro



ITALIAN CHAPTER



- Medicina personalizzata e di precisione grazie alla farmacogenetica e alla farmacogenomica
- Maggior coinvolgimento del paziente nelle proprie scelte terapeutiche e nella ricerca
- Aumentare la ricerca in Italia

[www.accademiadeipazienti.org](http://www.accademiadeipazienti.org) - *corso per pazienti esperti*

[www.eupati.eu](http://www.eupati.eu)



Roma, 8-11 novembre 2018

# La complessità della medicina



ITALIAN CHAPTER



*La vita è breve, l'arte vasta, l'occasione fuggevole,  
l'esperimento malcerto, il giudizio difficile*

Ippocrate

*Grazie*