

LA RICERCA CLINICA IN ONCOLOGIA

spiegata ai pazienti



LE FASI DELLA RICERCA

Michela Cinquini

**Istituto di Ricerche
Farmacologiche Mario
Negri IRCCS**

6 maggio 2022 - ore 11.00

ROMA - Hotel Quirinale, Via Nazionale 7



La storia della medicina è molto antica

Antico Egitto: Imhotep, rinomato stregone (all'epoca medicina e stregoneria coincidevano), fu elevato a Dio della Guarigione per la sua perizia nell'estrazione ed utilizzo di preparati medicinali ad origine vegetale.

Antica Grecia: Ippocrate, considerato il padre della medicina moderna e fautore dell'omonimo giuramento, teorizzò il concetto dell'osservazione del paziente introducendo alla necessità di documentare le osservazioni mediche (le prime cartelle cliniche della storia!)

Il primo approccio sistematico per lo svolgimento di uno studio clinico fu introdotto nel 1025 da **Avicenna**, autore del testo "Canone della Medicina". Avicenna proponeva **7 principi da seguire durante la sperimentazione** di nuovi farmaci e si ritiene siano fra le basi del moderno approccio investigativo della pratica clinica:

- **Il farmaco deve essere testato sull'uomo prima di dare giudizi o considerazioni in merito alla sua efficacia: *"testare un farmaco in un leone o in un cavallo non prova nulla circa il suo effetto sull'uomo"*.**

Ma il **primo studio clinico della storia** fu condotto in Inghilterra (nel 1747) da **James Lind**, che riuscì a dimostrare l'efficacia dell'acido ascorbico per la cura dello scorbuto (patologia molto diffusa tra i marinai), utilizzando quella che era la prima forma di studio-controllato.

Lind selezionò 12 marinai affetti da scorbuto, li divise in 6 coppie fornendo ad ognuna la stessa dieta integrata con 6 diversi elementi:

Sidro; Elisir di vetriolo; Aceto; Acqua di mare; Noce moscata; Arance e Limoni.

Al termine dell'esperimento Lind concluse che: *"La conseguenza fu che i più lampanti e ben visibili effetti curativi furono ottenuti dall'uso di arance e limoni"*.



XIX SECOLO: LA SINTESI CHIMICA DEI FARMACI

Dal XIX al XX secolo: Cronologia delle principali scoperte farmacologiche

1887: Fenacetina – A. Kast e C. Hinsberg

1888: Paracetamolo (*Acetaminofene*) – von Mering

1897: Ac. acetilsalicilico (*Aspirina*) – F. Hoffmann

1903: Barbital (*Veronal*) – Fischer e von Mering

1909: Salvarsan (*606*) – Paul Erlich

1928: A. Fleming scopre la penicillina

1937: Daniel Bovet realizza il primo antistaminico

1948: Corticosteroidi – Kendall, Hench e Reichstein

1956: Primi contraccettivi orali

STORIA DELLA FARMACOLOGIA: non solo successi!!!

Non esistono, purtroppo, farmaci privi di effetti dannosi. La storia della farmacologia è anche segnata da eventi negativi, alcuni dei quali particolarmente drammatici.

Il caso della talidomide.



La talidomide è un sedativo-ipnotico messo in commercio nel 1957 dalla ditta tedesca Chemie Grünenthal con il nome commerciale di Contergan. Il farmaco oltre che in Germania venne commercializzato in altri 46 paesi del mondo con diverse denominazioni: Asmadion, Imidene, Quetimid, Sedoval, Valip..... Una massiccia campagna pubblicitaria in Europa e nel mondo portò ad un rapido successo del farmaco, che si poteva anche acquistare in farmacia senza ricetta medica.



La tragedia della talidomide

Nel pubblicizzare la talidomide la ditta sottolineava in modo particolare la sua completa atossicità, raccomandandone l'uso anche per i neonati e i bambini. Il Contergan veniva anche descritto come il miglior farmaco da somministrare alle gestanti e alle madri che allattano poiché “non danneggia né la madre né il bambino”.

Queste affermazioni si basavano essenzialmente sulla mancanza di tossicità acuta negli animali di laboratorio. Ma la tossicità cronica? Sull'uomo?
In ogni caso il farmaco venne largamente utilizzato da molte donne gravide per trattare soprattutto fenomeni d'insonnia.

Nel 1961 iniziarono i primi sospetti che il farmaco fosse tutt'altro che sicuro quando somministrato in gravidanza.

Già alla fine del 1960 pediatri e genetisti tedeschi avevano cominciato a notare un certo numero di bambini con malformazioni non usuali, tra le quali la focomelia (dal greco *phoke*= pinna e *melos*= arto).

Il rischio di embriopatia da esposizione alla talidomide nel primo trimestre varia dal 10 al 50%. Esposizioni ripetute nel periodo suscettibile aumentano il rischio.

La tragedia della talidomide

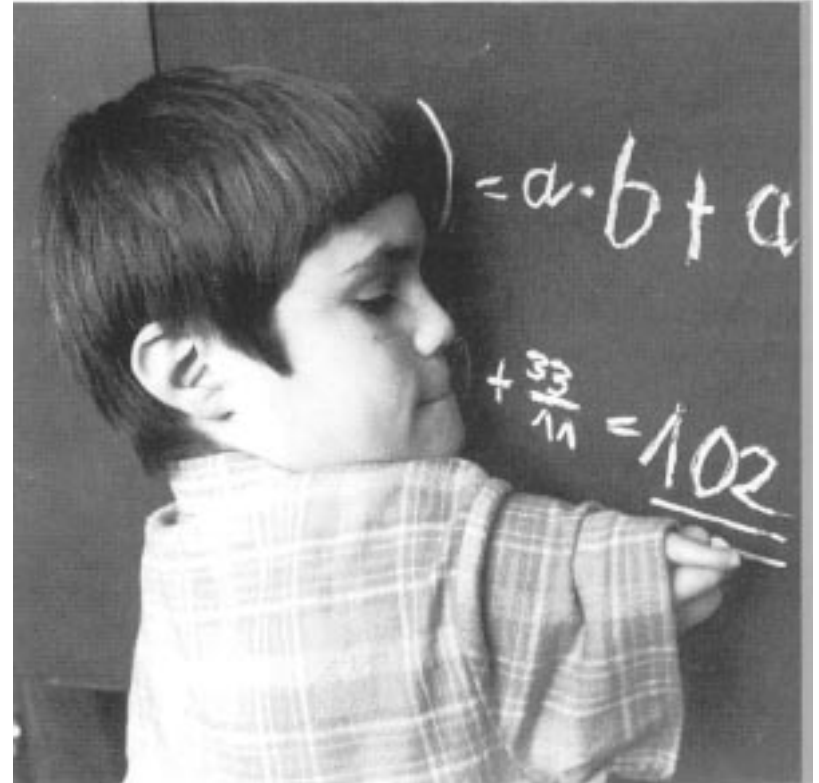
La tragedia della talidomide ha suscitato un ampio dibattito su diverse importanti questioni, quali ad esempio:

➔ l'affidabilità dei test sugli animali

➔ La sperimentazione clinica

➔ la necessità di sorvegliare i farmaci dopo la loro commercializzazione

➔ il comportamento dell'industria farmaceutica



Attending school in the 1960's, this German boy reached the blackboard with a stub arm and gripped the chalk with distorted fingers. Many children that were exposed to thalidomide in utero were born with malformed limbs but normal intelligence. They often learned to adapt to their handicaps.

Analisi di diversi fattori per la ricerca di un nuovo farmaco

Necessità terapeutica

Numero di pazienti

Stato delle conoscenze scientifiche

Valutazione economica

NUOVO FARMACO

Capacità tecnico-scientifiche disponibili

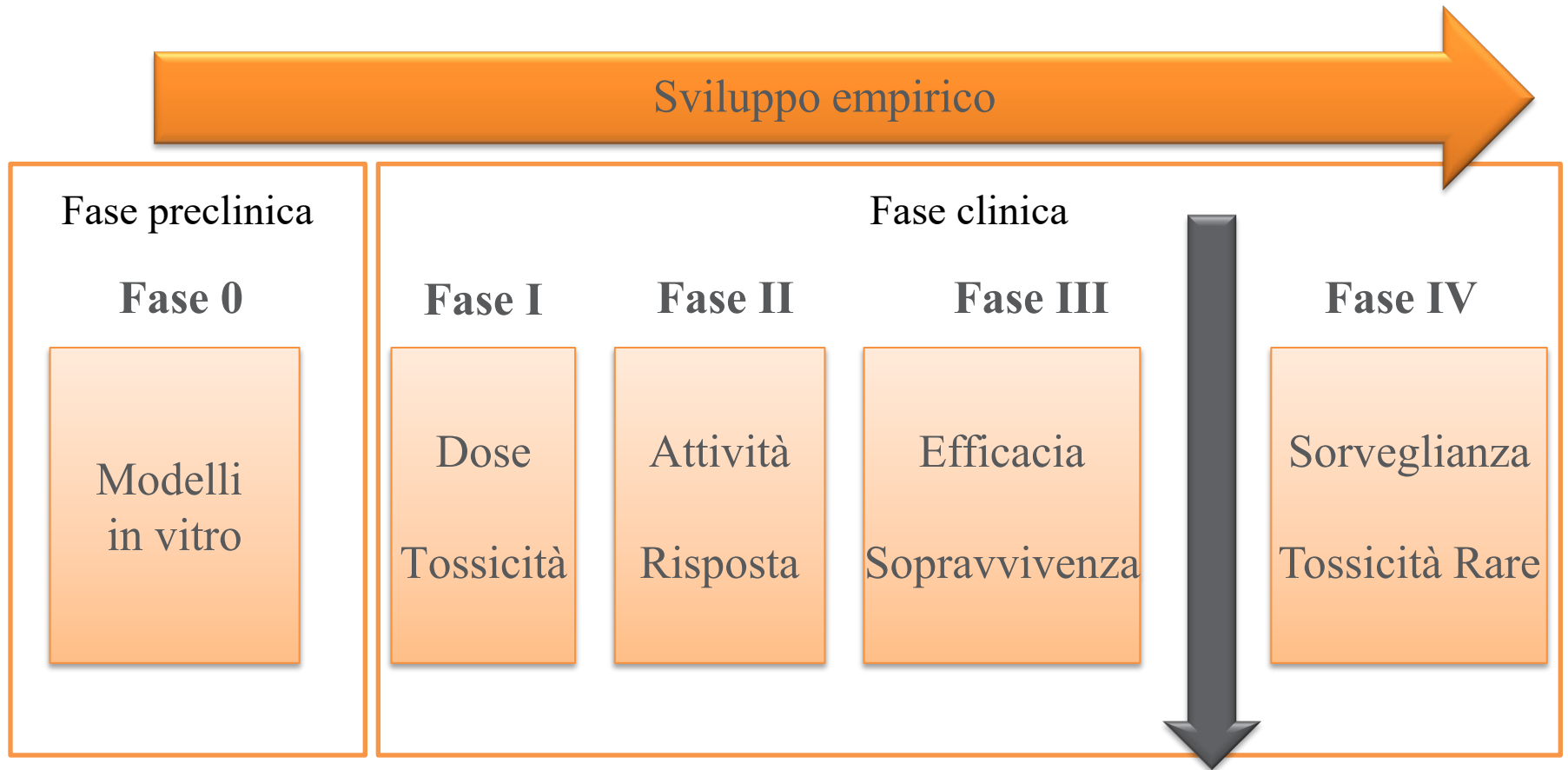
Competizione internazionale

Probabilità di successo

Fattore umano



Sviluppo di un farmaco



APPROVED

Le autorità regolatorie

- Una parte essenziale del processo di sviluppo di un nuovo farmaco è il rispetto di una serie di regole necessarie all'immissione sul mercato del farmaco in ciascuno stato.
 - FDA: Food & Drug Administration, USA (1930)
 - EMA: European Medicines Agency, Europa (1960)
 - AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco, Italia (2003)



La ricerca pre-clinica (fase 0)

- ❑ Confrontare la potenza dei differenti composti in modo da selezionare quelli dotati di un profilo migliore
- ❑ Determinare le concentrazioni relative all'attività e alla tossicità dei vari composti
- ❑ Determinare la dose e la modalità di somministrazione che verrà utilizzata per la prima volta nel trial clinico

Questo tramite test in vitro e/o in vivo su un modello sperimentale della patologia

La ricerca pre-clinica (fase 0)

Nella fase pre-clinica si richiede come minimo:

- ❑ Lo sviluppo del profilo farmacologico della sostanza
- ❑ Lo studio della tossicità acuta del farmaco (una sola somministrazione) in almeno due specie animali (un roditore e un non-roditore)
- ❑ Lo studio a lungo termine della tossicità del farmaco (somministrazioni ripetute)
 - ❑ Mutagenesi (danni al DNA)
 - ❑ Cancerogenesi (insorgenza tumori)
 - ❑ Teratogenesi (effetti tossici sul feto)

Una volta che una molecola ha dimostrato una certa attività e sicurezza può passare sull'uomo



Fase I

Fase II

Fase III

Fase IV

Popolazione

Volontari sani
Pazienti senza altre scelte terapeutiche

Obiettivi

- Profilo di sicurezza e tollerabilità
- Farmacocinetica e farmacodinamica
- Non servono a stabilire l'efficacia

Disegno

- **Dose escalation (3+3)**
- Continual Reassessment method (CRM)

**Numero
pazienti**

20-50 pazienti





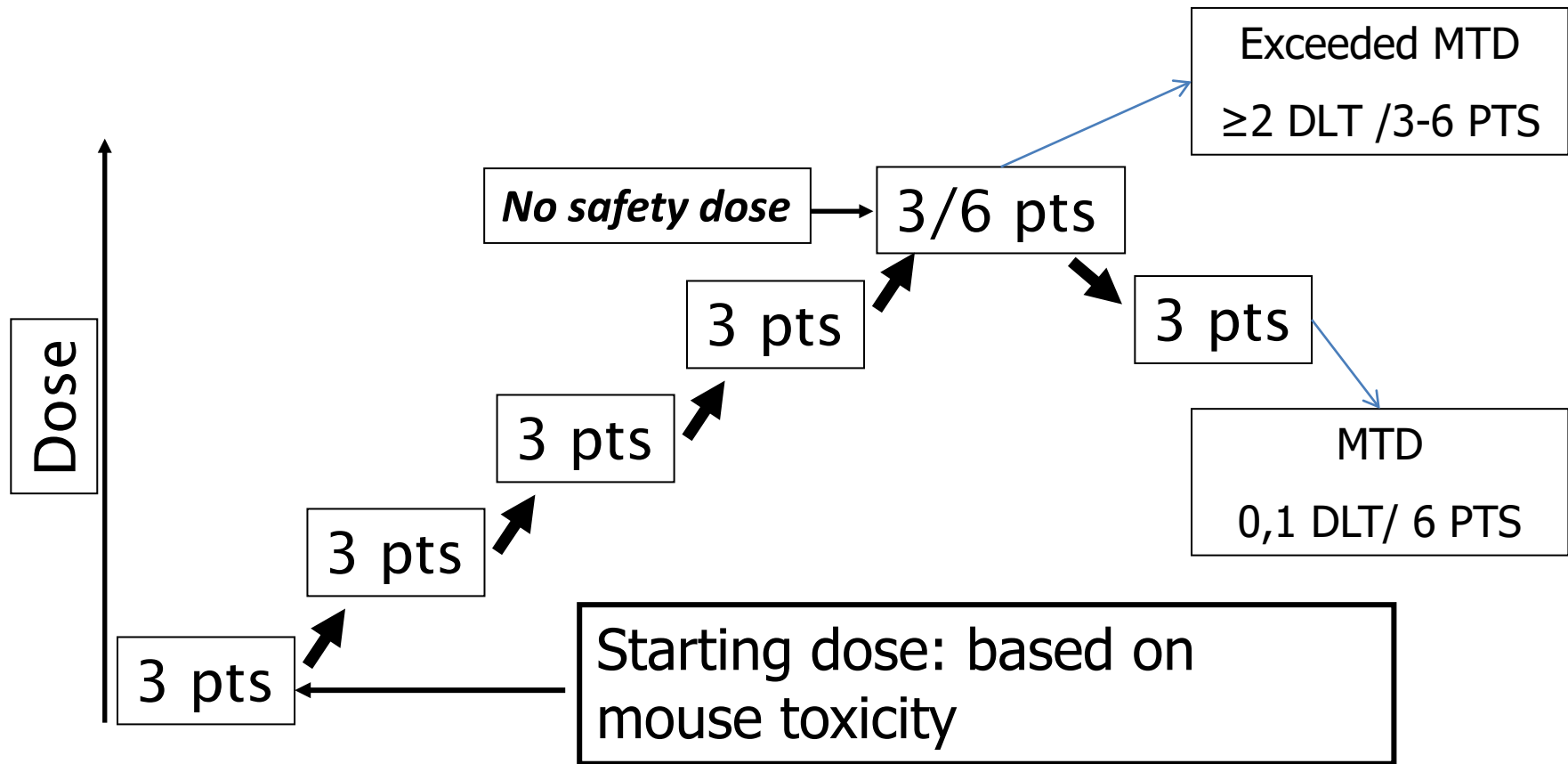
DISEGNO: Dose escalation 3+3

Disegno tipico è quello di “dose escalation” in cui a piccoli gruppi di soggetti si dà una dose crescente del farmaco finché non si osservano effetti indesiderati non tollerabili. I piccoli gruppi sono di 3-6 pazienti. Si definisce così la MTD (massima dose tollerata): massima dose la cui tossicità sia reversibile.

ENDPOINT:

- **Dose Limiting toxicity (DLT)**

Tossicità la cui severità preclude un ulteriore ↑ di dose



Dose raccomandata per studi di fase II:

- In USA è MTD
- Europa/Giappone dose di livello inferiore alla MTD

Gli studi di fase I



Fase I

Fase II

Fase III

Fase IV

Popolazione

Pazienti con patologia di interesse

Obiettivi

- **Stabilire l'attività del farmaco**
- Confrontare le dosi
- Avere conferme sulla tollerabilità e sulla tossicità

Disegno

- Non controllati ("Single arm"): Disegno a due stadi (Simon's design)
 - controllati (comparativi o non comparativi)
- Durata limitata

Numero pazienti

20-100 per braccio



Sviluppo del farmaco



Studi fase II

ATTIVITA'

Capacità di un trattamento di indurre quelle modificazioni attraverso le quali si presume di ottenere i benefici desiderati

EFFICACIA

Capacità di un trattamento di indurre i benefici clinici desiderati



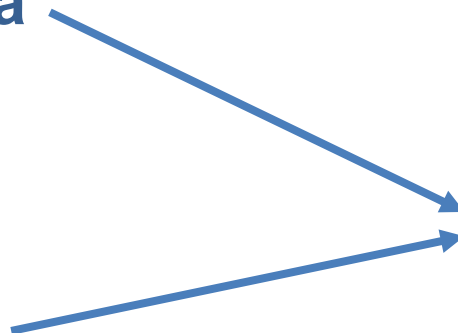
ONCOLOGIA

Risposta obiettiva
(RECIST)



CARDIOLOGIA

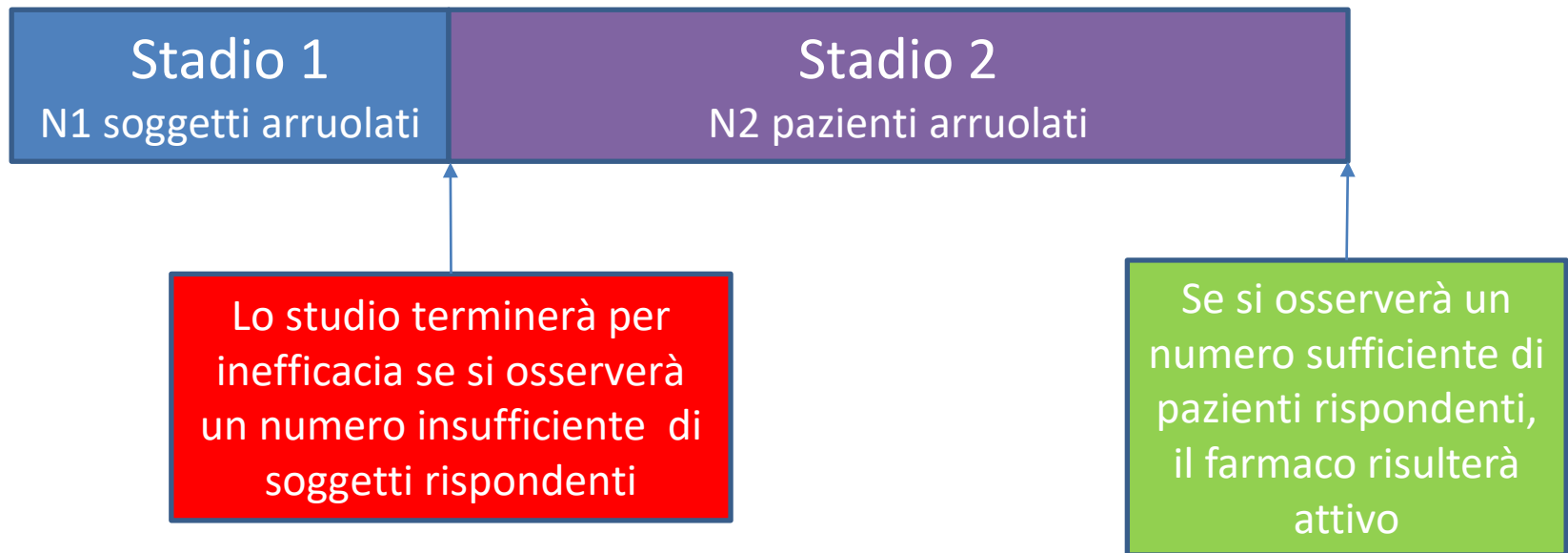
Pressione
sanguigna



Endpoint

Studi fase II – braccio singolo disegni a due stadi

- Obiettivo: minimizzare il numero di pazienti trattati con un farmaco potenzialmente non attivo





Fase I

Fase II

Fase III

Fase IV

Popolazione

Pazienti con patologia di interesse molto selezionati

Obiettivi

- Stabilire l'efficacia del farmaco
- Permettere la registrazione del farmaco per l'utilizzo in clinica
- Raccogliere tutte le informazioni sulla tossicità a lungo termine e gli effetti indesiderati

Disegno

Studi controllati, randomizzati, multicentrici

Numero pazienti

Durata anche di vari anni

200-5000



Sviluppo del farmaco

Studi fase III – attività ed efficacia

ATTIVITA'

Capacità di un trattamento di indurre quelle modificazioni attraverso le quali si presume di ottenere i benefici desiderati

EFFICACIA

Capacità di un trattamento di indurre i benefici clinici desiderati



ONCOLOGIA

Risposta obiettiva
(RECIST)

CARDIOLOGIA

Pressione sanguigna

ONCOLOGIA

Mortalità, ricaduta,
QoL

CARDIOLOGIA

mortalità, infarto

N.B.
ATTIVITÀ
Non implica
EFFICACIA

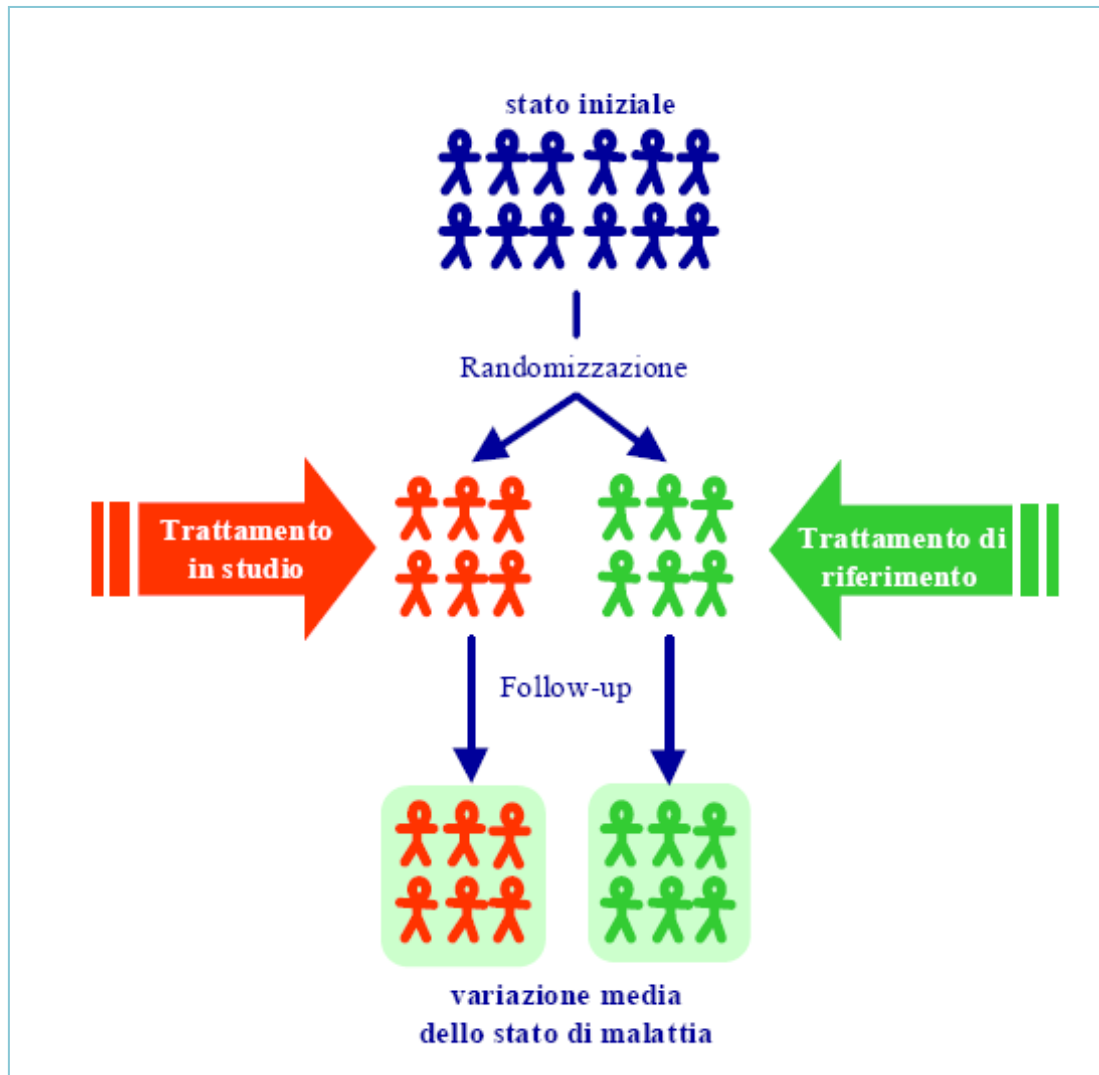


Studi fase III – studi controllati, randomizzazione

“Equipose principle”, il medico può eticamente assegnare in modo casuale i pazienti ai trattamenti sotto l’assunto di incertezza professionale su quale sia il trattamento migliore

- **Ragione di utilizzo:**
 - Evitare che gruppi differiscano in maniera sistematica per fattori confondenti
 - Unica differenza sistematica tra i gruppi: TRATTAMENTO

Randomizzazione



Randomizzazione
garantisce la validità
dell'analisi finale

"Randomizzazione"

Attribuzione casuale del paziente ad uno dei trattamenti / procedure in studio



Consente, fra le varie cose, di ridurre / annullare le differenze fra le caratteristiche basali di due popolazioni, rendendole così confrontabili nell'ambito di una sperimentazione clinica

"Controllo"

Il trattamento / procedura in studio viene confrontato/a con uno o più trattamenti o procedure alternativi/e (es. trattamento standard o placebo)

"In cieco"

Singolo → generalmente il paziente non conosce il trattamento, il medico sì, in alcuni casi avviene il contrario

Doppio → né il paziente né il medico conoscono il trattamento



Scopo di uno studio di **superiorità** è dimostrare che il nuovo trattamento sia superiore a quello di confronto, attraverso la formulazione di due ipotesi:

- ❑ H0 non differenza tra i due interventi
- ❑ H1 superiorità del nuovo trattamento
- ❑ differenza (Δ) tra i due interventi, rilevante dal punto di vista clinico, che, se dimostrata, implica la superiorità del nuovo trattamento.

Gli studi di fase III - studi di superiorità

Obiettivo degli studi di **non inferiorità** è quello di dimostrare che un nuovo trattamento non sia peggiore rispetto a quello di confronto, stabilendo a priori una differenza limite ($-\Delta$), che si possa considerare irrilevante dal punto di vista clinico, che permetta di considerare il nuovo intervento non inferiore rispetto a quello di confronto.

- ❑ Definizione/giustificazione del Δ
- ❑ Scelta del farmaco comparatore
- ❑ Evidenza del vantaggio del farmaco sperimentale in qualche altro indicatore (profilo eventi avversi, QoL, costi)

Gli studi di fase III - studi di non inferiorità



Fase I

Fase II

Fase III

Fase IV

Popolazione

Pazienti «reali»

Obiettivi

- Studiare più accuratamente il profilo di tossicità (permette di evidenziare reazione avverse rare)
- Valutare il rapporto/beneficio rischio del farmaco
- Valutarne gli effetti avversi a lungo termine (follow-up molto lunghi)
- Verificare l'efficacia del farmaco nella pratica clinica su larga scala
- Studi di farmaco-economia

Disegno

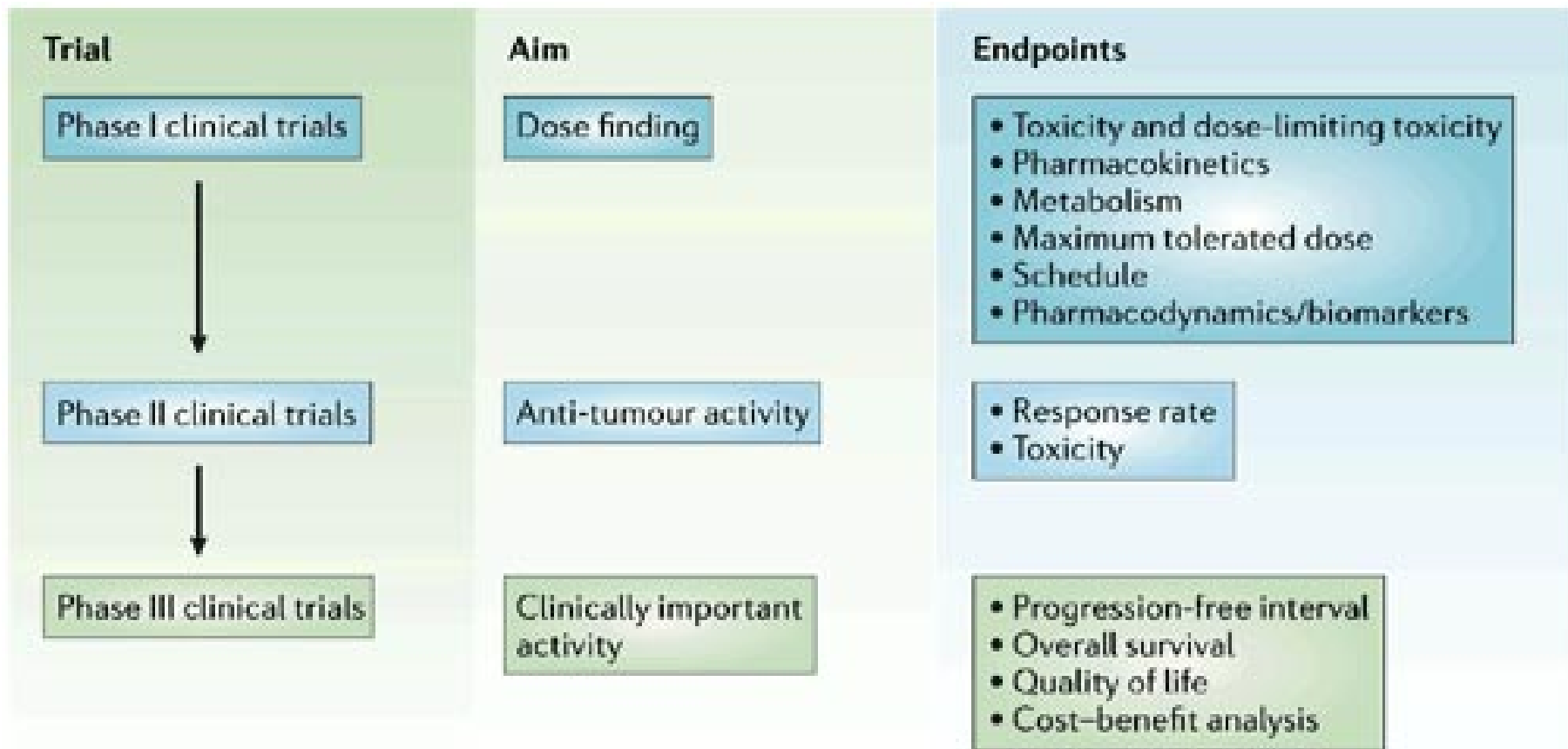
Numero pazienti

>1000



Sviluppo del farmaco

- ❑ Possibilità di ritiro del farmaco a seguito di segnalazioni acquisite dopo la commercializzazione a causa di studi effettuati su pochi pazienti



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | **Cancer**

Sviluppo di un farmaco