Regione del Veneto

29°Corso Di Formazione CEAV

Per volontari all'assistenza del malato oncologico

Padova 07 novembre 2019

La ricerca clinica

Sara Lonardi

USD Sperimentazioni Cliniche di Fase Precoce – UOC Oncologia Medica 1

Dipartimento di Oncologia

Istituto Oncologico Veneto – IRCCS, Padova

La prima carità al malato è la scienza

Giancarlo Rastelli

Significato etico della sperimentazione

“il progresso della medicina si fonda sulla ricerca, che in ultima analisi deve basarsi parzialmente sulla sperimentazione su soggetti umani”

“agli interessi del soggetto va sempre accordata la priorità sugli interessi della scienza e della società”

Dichiarazione di Helsinki sui principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani-1964

.. Perché la ricerca è interesse del soggetto?

- ✓ Possibilità di ricevere precocemente un farmaco efficace
- ✓ Presa in carico più «assidua» e controllata
- ✓ Iniezione di «speranza» quando non ci sono altre cure
- ✓ Beneficio emotivo del «sentirsi parte di qualcosa»

..in linea di massima, se lo studio è ben fatto e viene proposto con appropriatezza, è sempre ragionevole parteciparvi

Tipologie di studi

- ✓ **Osservazionali**
- ✓ **Interventistici**
- ✓ **Traslazionali**

Studi Osservazionali

Si usa per dimostrare i possibili effetti di vari fattori di rischio o protettivi, su un gruppo di persone, osservando gli eventi che si verificano senza alcun intervento da parte dello sperimentatore.

In oncologia, utilizzati anche per verificare l'efficacia di un trattamento STANDARD nella popolazione generale, della pratica clinica, o in specifici sottogruppi

Può essere:

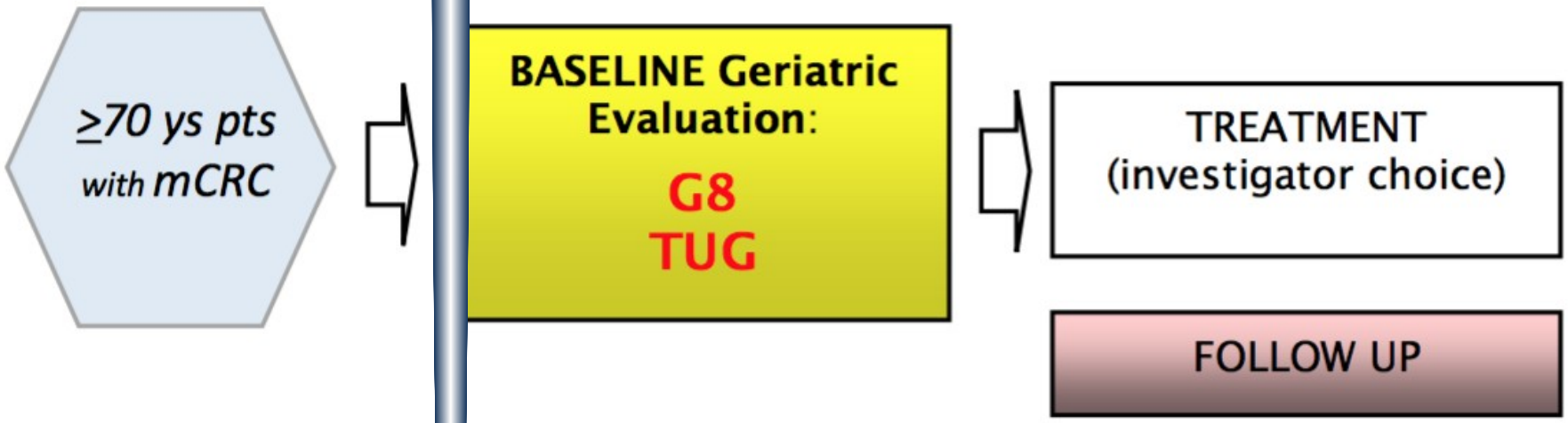
- **Retrospettivo:** se raccolgo dati già in mio possesso
- **Prospettico:** se inizio a raccogliere i dati dall'inizio studio in avanti

Studio Osservazionale retrospettivo

Popolazione di pazienti affetti da mCRC valutati c/o Oncologia medica 1 IOV

- ✓ descrivere le caratteristiche della popolazione di pazienti affetti da mCRC valutati nella pratica clinica presso l'Oncologia Medica 1 IOV IRCCS di Padova
- ✓ valutare la performance attraverso l'analisi dell'outcome in termini di OS dei pazienti sottoposti al trattamento chemioterapico, valutando inoltre l'impatto prognostico di fattori clinici, molecolari e correlati al trattamento
- ✓ verificare l'adesione alle linee guida e la % di pz inseriti in trials clinici

Studio Osservazionale prospettico



Studi interventistici

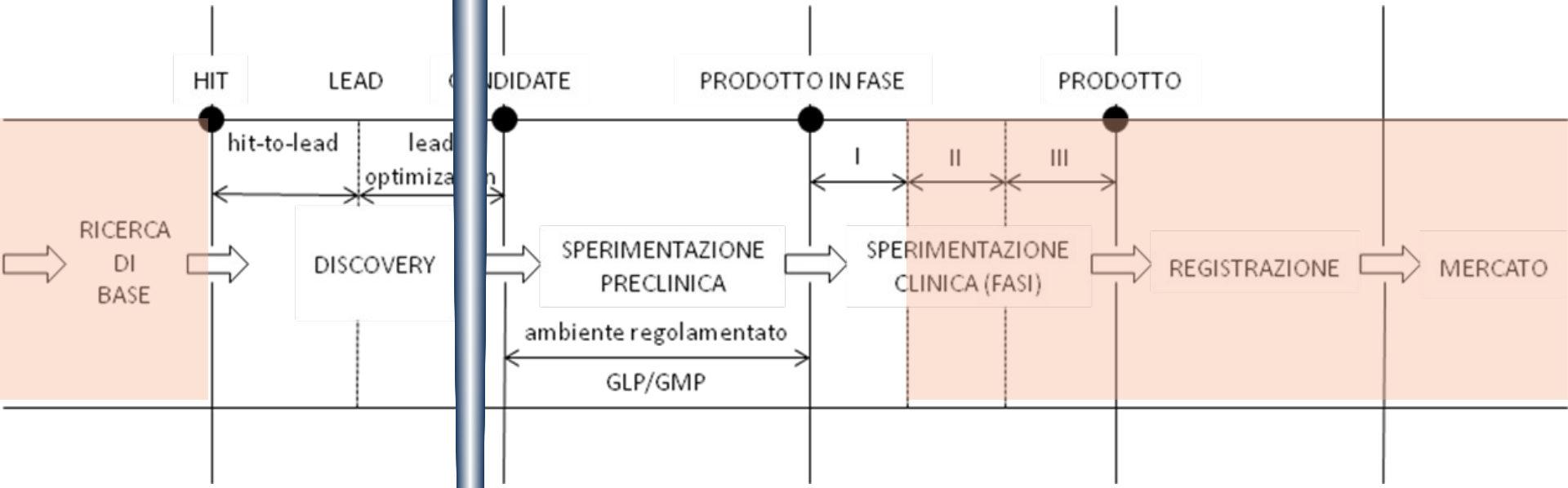
Utilizzano il metodo sperimentale, volto a sviluppare nuove strategie terapeutiche e a limitare l'influenza delle convinzioni personali nella scelta di un intervento medico.

Step del metodo sperimentale:

- Osservazione di un fenomeno
- Formulazione di un'ipotesi
- Verifica dell'ipotesi
- Riproducibilità dei risultati

Gli studi sperimentali si collocano qui!

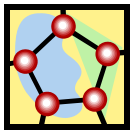
Schema del processo di sviluppo di un farmaco



Schema del processo di sviluppo di un farmaco

Studi pre-clinici

Scoperta e selezione delle molecole (10.000)



Studi su animali (100)

Richiesta autorizzazione alla sperimentazione

Definizione di “Clinical Trial”

Qualsiasi forma di esperimento pianificato che coinvolga persone, disegnato per chiarire il trattamento più appropriato per futuri pazienti con una determinata condizione patologica

Le fasi di sviluppo dei farmaci

- **Fase I:** valuta la tollerabilità,
  determinare la **dose** corretta del farmaco
- **Fase II:** valuta la risposta del tumore,
  determina se il farmaco è **attivo**
- **Fase III:** valuta la sopravvivenza del paziente,
  determina se il farmaco è **efficace**
- **Fase IV:** valuta la somministrazione nella **pratica clinica**,
  determina se risultati confermati nella popolazione generale

Studi di fase I «classici»

- Valutazione iniziale di un nuovo farmaco
- Numero basso di pazienti (15-30)
- Disegno classico:

# tossicità		Che fare?
0/3	→	livello successivo
1/3	→	altri 3 pazienti
1/3 e poi 0/3	→	livello successivo
1/3 e poi 1+/3	→	stop
2+/3	→	stop

Studi di fase I: caratteristiche dei soggetti inclusi

- Idealmente volontari sani.

In oncologia: pazienti pretrattati senza ulteriori alternative terapeutiche note come efficaci

- buona funzionalità d'organo e buon Performance Status

- aspettativa di vita di almeno 3 mesi

Studi di fase I: problematiche

- Minimizzare il numero di pazienti trattati con dosi molto basse (probabilmente non tossiche, ma potenzialmente inattive)

- Minimizzare il rischio di tossicità irreversibili e potenzialmente letali

Studi di fase I: problematiche

Questa tipologia di studi necessita di strutture cliniche:

- ✓ Altamente qualificazione
- ✓ Competenze multidisciplinari
- ✓ Infrastrutture dotate almeno dei requisiti minimi aggiornati rispetto alla normativa vigente

In Italia bisogna essere certificati… e lo IOV lo è!

Studi di fase II

- **Scopo:** determinare se un nuovo trattamento è sufficientemente **attivo** (e sicuro) da raccomandarne la sperimentazione di fase 3

- Non producono conoscenze definitive sulla efficacia di un nuovo trattamento, ma solo informazioni preliminari

Studi di fase II: caratteristiche dei soggetti inclusi

- Pazienti con malattia MISURABILE (bidimensionalmente o monodimensionalmente).

- Affetti da un unico tipo ed un unico stadio di malattia.

- Con buon PS e con sufficiente aspettativa di vita .

Studi di fase III

Scopo: determinare se un nuovo trattamento è sufficientemente **efficace:**

- L'uso del nuovo farmaco comporta un beneficio terapeutico per i pazienti?
- Il nuovo farmaco è più efficace di altri farmaci?
- Il nuovo farmaco è altrettanto efficace di altri farmaci ma con minori effetti collaterali (o minori disagi o minori costi)?
- Quali categorie di pazienti possono trarre più beneficio dal nuovo farmaco?

Studi di fase III

Gruppo di controllo:

trattamento standard

(miglior trattamento disponibile nella pratica)

Gruppo sperimentale:

nuovo farmaco

(da solo o aggiunto allo standard)

Studi di fase III: correttezza del confronto

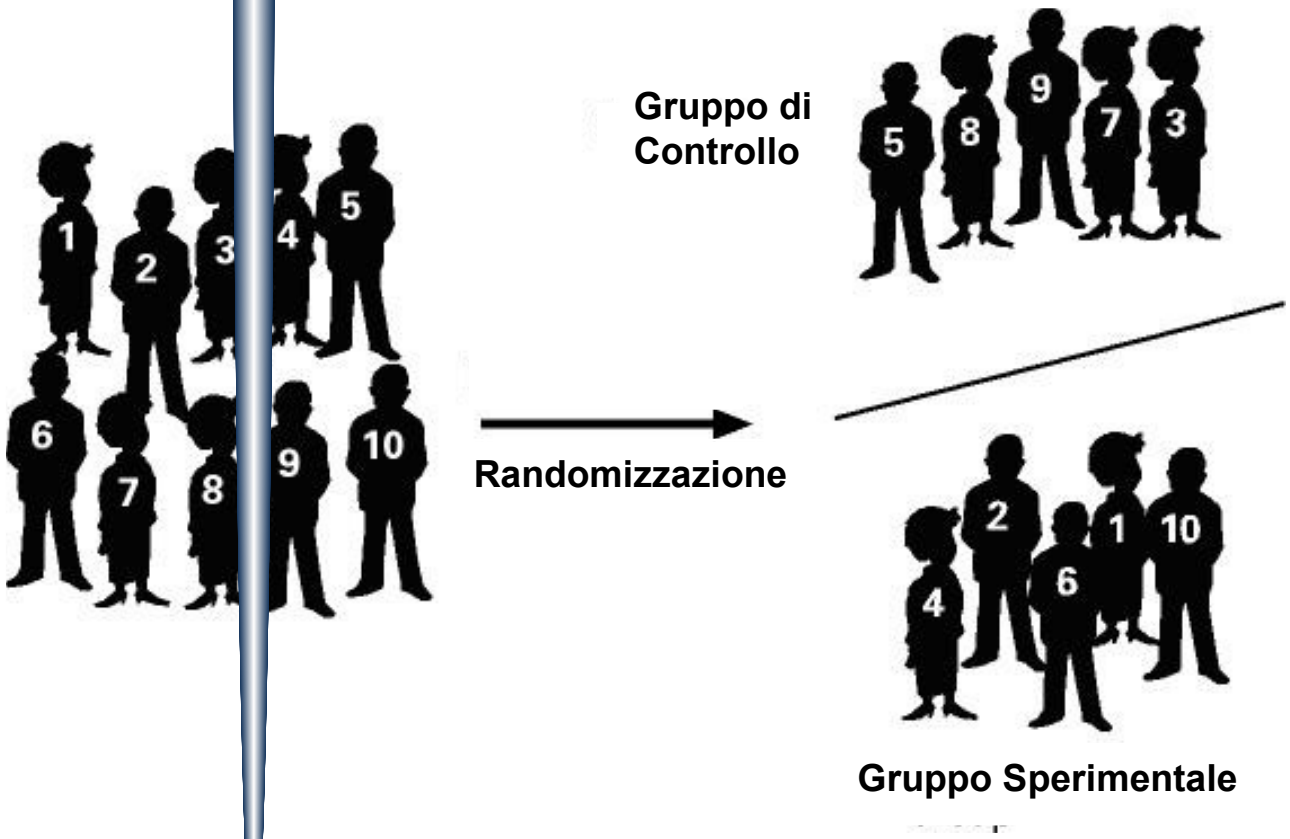
Perché i gruppi siano confrontabili:

- I devono essere costituiti da soggetti con le **stesse caratteristiche** prognostiche.
Questo non sempre è ottenibile, perchè non tutti i fattori prognostici sono noti.

- Escludere metodi che comportano partecipazione attiva del medico o del paziente nella scelta del trattamento

Studi di fase III: randomizzazione

✍ Assegnazione dei pazienti ai due gruppi a confronto affidata
al CASO



Studi di fase III: spiegare la randomizzazione

- Entrare nel protocollo non vuol dire ricevere sicuramente il farmaco

- Impossibilità di prevedere a priori quale dei due trattamenti è migliore (il medico *non sa*)

- Necessità di assegnare il paziente “a caso” ad uno dei trattamenti che si confrontano

Studi Clinici: aspetti etici

- ✓ Stesura di un Protocollo di Studio che segua regole ben precise
- ✓ Necessario il Consenso Informato
- ✓ Rispetto delle regole di Buona Pratica Clinica (GCP) basate sulla dichiarazione di Helsinki sui diritti umani
- ✓ Approvazione da parte dei Comitati Etici e dell'Ente Regolatorio (AIFA)

Il protocollo di Studio

Documento formale che specifica perché si propone una sperimentazione, come sarà condotta e perché sarà condotta nella maniera proposta.

Deve consentire

- Consentire una valutazione preventiva della validità ed eticità dello studio
- Costituire un riferimento sicuro per la conduzione dello studio

Struttura del Protocollo di Studio

- Premesse e stato dell'arte
- Scopi dello studio
- Disegno dello studio
- Criteri di valutazione
- Criteri di selezione dei pazienti
- Procedure di registrazione e randomizzazione
- Protocolli terapeutici
- Procedure di follow-up
- Considerazioni statistiche

Come salvaguardare i diritti e la sicurezza dei pazienti?

- Corretta revisione scientifica del protocollo
- Consenso informato adeguato
- Ruolo dei Comitati Etici nel verificare che le GCP siano rispettate
- Data safety and monitoring boards (DSMBs) durante la conduzione dello studio

Il consenso informato

Un malato diventa malato informato, quando ha avuto:

- parole chiare

- possibilità di fare domande

- risposte esaurienti

Il consenso informato: criticità

- Il Tempo necessario da dedicare al paziente e le 24 ore di riflessione
- Comunicazione medico-malato non sempre efficace
- La comunicazione della Prognosi

Il tempo…. Quanto tempo?

Il tempo…. Quale tempo?

- ✓ Tempo necessario per la submission agli Enti Regolatori (AIFA) e ai CE
- ✓ Tempo della valutazione da parte di AIFA e CE
- ✓ Tempo per la finalizzazione e l'apertura del centro
- ✓ Tempo per proporre il trial al paziente
- ✓ Tempo per effettuare correttamente tutte le procedure
- ✓ Tempo per l'immissione in commercio di un farmaco risultato efficace

Sperimentazione non “sull’uomo” ma “nell’uomo”

…e possibilmente “con l’uomo”!

sara.lonardi@iov.veneto.it