



RICERCA 4 | Le fasi corrette di una ricerca di qualità

LA SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA: BREVI NOZIONI DI BASE

a cura di*

La sperimentazione clinica sui farmaci è oggi una delle aree più complesse della ricerca scientifica, ed interessando, almeno per buona parte del suo processo, soggetti umani, necessita di estrema attenzione e conoscenza e rispetto delle regole che la governano. L'acquisizione dei concetti di base è indispensabile per poter effettuare in prima persona una ricerca di qualità, ma anche per capire e giudicare quella effettuata da altri.

LE GCP O GOOD CLINICAL PRACTICES (NORME DI BUONA PRATICA CLINICA).

Le "Good Clinical Practices" (GCP) definite dalla Conferenza Internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (ICH), rappresentano uno standard internazionale di etica e di qualità per la conduzione di [studi clinici](#) che interessano soggetti umani.

Le GCP precisano come gli studi clinici devono essere progettati, condotti, registrati definendo inoltre il ruolo e le responsabilità degli Sponsor, degli Sperimentatori e dei Monitor. In Italia le GCP sono state recepite, per la prima volta, dalla legislazione nazionale con il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997 (Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali).

LE FASI DELLA SPERIMENTAZIONE.

Per poter essere commercializzati tutti i nuovi farmaci devono superare una lunga fase di sperimentazione, volta a valutarne l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza sull'uomo.

L'iter della sperimentazione, lungo e costoso, generalmente diviso in una fase pre-clinica e 4 fasi cliniche è regolamentato per legge in modo da garantire procedure etiche e in grado di minimizzare i rischi per i pazienti. Il passaggio del farmaco alla fase successiva di sperimentazione è determinato dai risultati della fase precedente, in caso i risultati siano negativi la sperimentazione viene interrotta. Un preparato, prima di essere testato sull'uomo viene testato su un modello sperimentale in laboratorio (**in vitro** o **in vivo** a seconda che si tratti di esperimenti su cellule o su cavie animali) della malattia in una fase di studio definita **pre-clinica**; se i risultati confermano una qualche attività viene dato avvio alle fasi di sperimentazione sull'uomo (Fasi I-II-III e IV).

FASE I

Si effettua su un numero limitato (da 20 a 50) volontari sani, con lo scopo principale di dare una prima valutazione sul profilo di sicurezza del farmaco sperimentale e allo stesso tempo per determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano (studio della farmaco-cinetica): come viene assorbito, metabolizzato ed escreto. Questa fase è indispensabile anche per valutare la dose massima tollerata (MTD) da poter impiegare in condizioni di sicurezza per il paziente nelle successive fasi di sperimentazione.

Per passare alle fasi successive un farmaco deve dimostrare di non essere tossico, o perlomeno di avere una tossicità accettabile rispetto all'uso previsto.

FASE II

Lo scopo è quello di valutare l'efficacia del farmaco ad un preciso dosaggio e con una definita posologia in un ristretto numero di pazienti (da 100 a 300 affetti dalla malattia o dalla condizione clinica per la quale il farmaco è proposto. Ulteriore scopo della fase 2 è stabilire la minima dose efficace sull'uomo e la somministrazione ottimale, cioè la posologia giornaliera e la durata del trattamento. Se la fase II fornisce risultati incoraggianti si passa alla fase III

FASE III

Coinvolge un numero più ampio di pazienti (1000-2000) al fine di approfondire i dati di efficacia, di valutare il dosaggio più opportuno, di monitorare gli eventuali effetti collaterali su un campione statisticamente più significativo prima dell'entrata in commercio.

I pazienti vengono randomizzati (assegnati casualmente) a ricevere il nuovo principio attivo, oppure il farmaco standard per quella patologia. In questa fase infatti si deve stabilire se la nuova molecola offre dei vantaggi rispetto a quelle già in commercio.

I farmaci che passano con successo la fase III della sperimentazione ottengono l'autorizzazione per la commercializzazione.

FASE IV FARMACOVIGILANZA

Anche dopo l'introduzione sul mercato del farmaco esso viene tenuto sotto controllo. Gli studi di questa fase sono volti a confermare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine del farmaco, su un numero più ampio di pazienti, l'identificazione di eventuali problemi può portare a modificare o eliminare dal commercio il farmaco.



LA RANDOMIZZAZIONE IN UNO STUDIO CLINICO

Solitamente è utilizzata negli studi sperimentali o comunque quando si vuol confrontare l'effetto di un nuovo trattamento rispetto ad uno già in uso. Consiste nell'assegnazione del trattamento (nuovo o in uso) ai pazienti in maniera casuale, imprevedibile e verificabile. Si attua per fare in modo che il gruppo di pazienti che riceverà il trattamento nuovo sia il più possibile omogeneo, e quindi confrontabile, rispetto al gruppo che riceverà il trattamento standard. Si tende quindi a fare in modo che le variabili, note e non note, che possono influenzare il confronto, siano equamente distribuite così che l'unica differenza fra i due gruppi sia effettivamente il trattamento somministrato.

IL "MASCHERAMENTO" IN UNO STUDIO RANDOMIZZATO

è una modalità di conduzione delle sperimentazioni cliniche e consiste nel mettere i pazienti (ed eventualmente anche i medici ricercatori) nella situazione di non riconoscere il trattamento che stanno ricevendo/somministrando.

Lo scopo è confrontare l'effetto di un trattamento nuovo (sperimentale) con l'effetto del trattamento abitualmente in uso (standard) e il mascheramento è utilizzato per abolire i possibili errori attribuibili all'effetto delle aspettative del paziente e/o sperimentatore del medico ricercatore sul nuovo trattamento.

Si differenzia in "singolo cieco" (*single blind*) quando solo il paziente è tenuto all'oscuro, "doppio cieco" (*double blind*) quando sia il paziente sia il medico ricercatore non sanno se il trattamento somministrato è quello sperimentale o quello standard. Gli studi senza mascheramento sono detti "studi in aperto" (*open label trials*).

Ovviamente se lo studio prevede il mascheramento del paziente, questi deve essere informato e consenziente.

- Chow S-C, Liu JP (2004). Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies, ISBN 0-471-24985-8

- Pocock SJ (2004), Clinical Trials: A Practical Approach, John Wiley & Sons, ISBN 0-471-90155-5

- Lancia U (2010). Guida alla ricerca clinica. Il pensiero scientifico, Roma. ISBN 978-88-490-0315-4



* Coordinamento Scientifico E.O. Ospedali Galliera,
Genova