

**La valutazione  
dell'efficacia:  
dalla domanda al disegno**

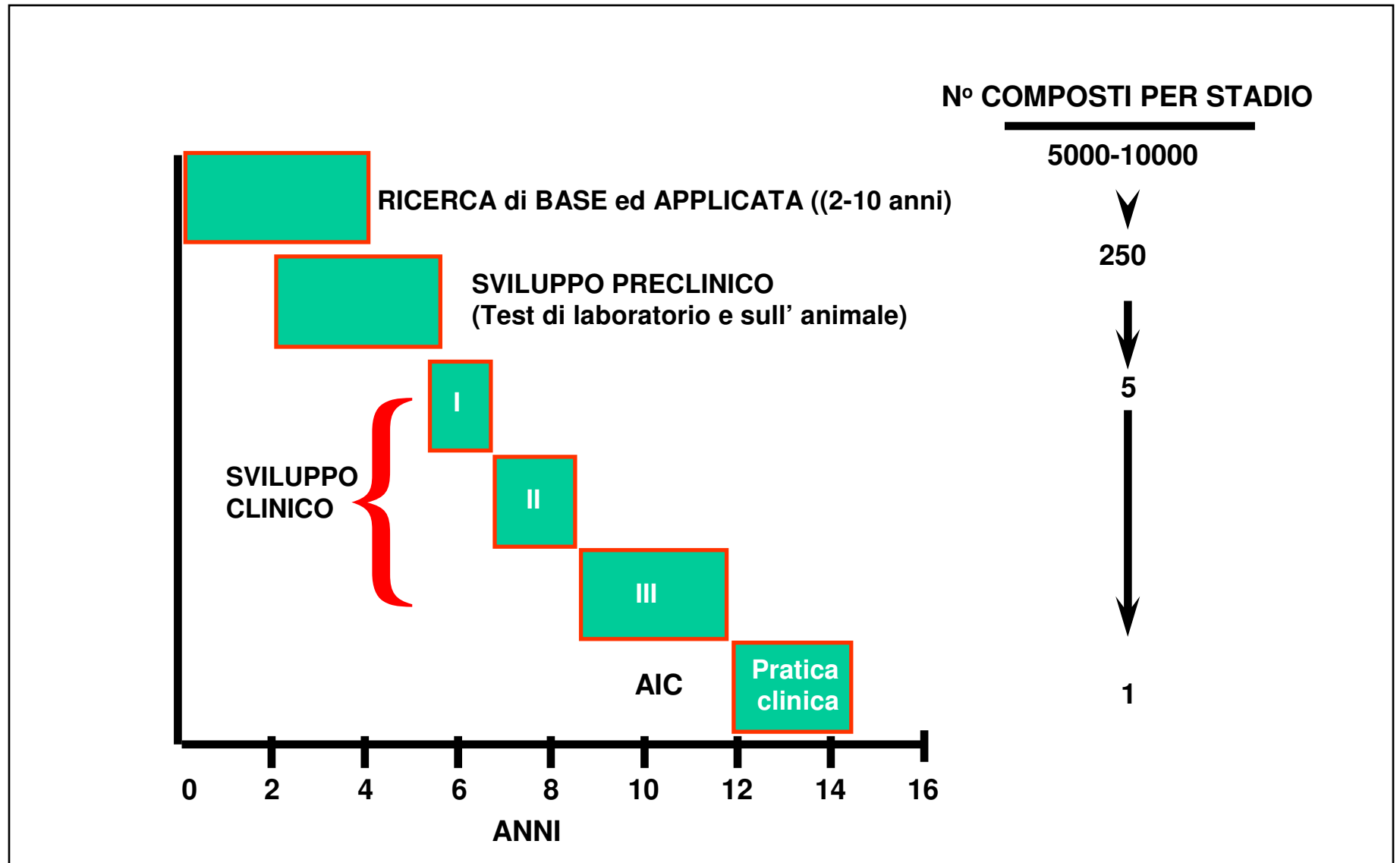
# Le domande dell'efficacia per la pratica clinica

---

1. Che prove esistono che un determinato intervento modifichi positivamente la storia naturale della malattia? → **VALIDITA'**
2. Quanto sono applicabili alla pratica le prove di efficacia? → **GENERALIZZABILITA'**
3. Il trattamento è fattibile nella vostra pratica clinica? → **CLINICA**

# Le fasi di studio

# Lo sviluppo di un farmaco



# Le fasi di studio: domande

---

**FASE 1**

Il farmaco può essere usato nell'uomo?

# Le fasi di studio

---

	<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Numerosità</u>
<b>FASE 1</b>	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	20-100

# Fase 1 - *Caratteristiche*

---

- Nuovi trattamenti (o combinazioni)
- Tossicità poco nota
- Incrementi scalari di dose
- Benefici attesi minimi

N ENGL J MED 355:10 WWW.NEJM.ORG SEPTEMBER 7, 2006

## Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412

Six healthy young male volunteers at a contract research organization were enrolled in the first phase 1 clinical trial of TGN1412, a novel superagonist anti-CD28 monoclonal antibody that directly stimulates T cells. Within 90 minutes after receiving a single intravenous dose of the drug, all six volunteers had a systemic inflammatory response characterized by a rapid induction of proinflammatory cytokines and accompanied by headache, myalgias, nausea, diarrhea, erythema, vasodilatation, and hypotension. Within 12 to 16 hours after infusion, they became critically ill, with pulmonary

no errors in its manufacture, formulation, or administration and found no contamination with endotoxin, pyrogen, or microbiologic or other agents.<sup>6</sup>

Neither cytokine storm nor lung injury was observed in the preclinical studies of TGN1412.

# Le fasi di studio: domande

---

FASE 1




FASE 2

Il farmaco può essere usato nell'uomo?

Il farmaco agisce sulla malattia?

# Le fasi di studio

---

	<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Numerosità</u>
<b>FASE 1</b> 	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	20-100
<b>FASE 2</b>	Attività terapeutica Tollerabilità a breve termine	Malati	50-200

## La fase 2...

---

- ha lo scopo di determinare se un nuovo trattamento è sufficientemente **sicuro e attivo** da raccomandarne la sperimentazione di fase 3
- non produce conoscenze definitive sulla efficacia di un nuovo trattamento, ma solo informazioni preliminari

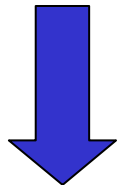
# Le fasi di studio

---

FASE 1



FASE 2



FASE 3



Il farmaco può essere usato nell'uomo?

Il farmaco agisce sulla malattia?

Il farmaco migliora la prognosi del malato?

# Le fasi di studio

---

	<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Numerosità</u>
<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; display: inline-block; color: red; font-weight: bold;">FASE 1</div> 	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	20-100
<div style="border: 1px solid green; padding: 5px; display: inline-block; color: green; font-weight: bold;">FASE 2</div> 	Attività terapeutica Tollerabilità a breve termine	Malati	50-200
<div style="border: 1px solid blue; padding: 5px; display: inline-block; color: blue; font-weight: bold;">FASE 3</div>	Efficacia terapeutica	Malati	300-10.000

# Fase 2 - Fase 3

---

## ATTIVITA'

capacità del trattamento di indurre le modificazioni della malattia grazie alle quali si presume che l'ammalato possa avere un beneficio

## EFFICACIA

capacità del trattamento di indurre un beneficio clinico negli ammalati ai quali viene somministrato

# La distinzione fra attività ed efficacia

<u>Patologia</u>	<u>Efficacia</u>	<u>Attività</u>
Ipertensione	Riduzione incidenza/mortalità cardiovascolare	Riduzione della pressione arteriosa
Cancro	Aumento della sopravvivenza	Riduzione della massa tumorale
AIDS	Aumento della sopravvivenza Ritardo nella progressione clinica	Aumento dei CD4 Riduzione della carica virale
Epatiti croniche	Aumento della sopravvivenza Ritardo nella progressione alla cirrosi	Riduzione delle transaminasi Riduzione della carica virale

# Le fasi di studio

---

<u>Fase</u>	<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Numerosità</u>
I	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	20-100
II	Attività terapeutica Tollerabilità a breve termine	Malati	50-200
III	Efficacia terapeutica (condizioni controllate)	Malati	300-10.000
IV	Efficacia terapeutica (pratica clinica) Farmacovigilanza	Malati	> 10.000

## Che cos'è l'"effetto" di un trattamento?

---

L'**effetto** di un trattamento è la differenza fra l'evoluzione della malattia osservata nel soggetto in seguito al trattamento e quella che si sarebbe invece osservata **se** il trattamento non fosse stato attuato

# L'effetto' del trattamento ...

---

... non è misurabile direttamente

... può essere definito solo rispetto a una qualche alternativa

... va definito operativamente: va definita cioè a quale delle possibili risposte si fa riferimento quando si valuta l'efficacia