

CORSO DI ACCREDITAMENTO E AGGIORNAMENTO PER OPERATORI SANITARI DEDICATI ALLA PREPARAZIONE DI FARMACI ANTIBLASTICI PRESSO LE VARIE UFA PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

**ASPETTI TOSSICOLOGICI DEI FARMACI ANTIBLASTICI, DI
PRATICA CLINICA E SPERIMENTALI**

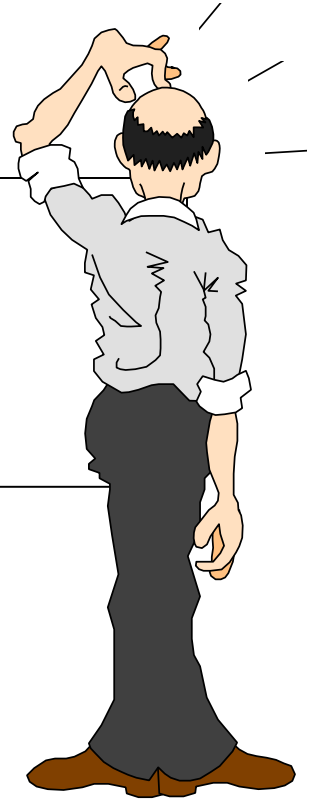
LA GESTIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Dott.ssa Alessandra Varese



Che cosa è la sperimentazione clinica?

Ogni forma di esperimento pianificato su pazienti, per valutare il trattamento più appropriato di futuri pazienti con una determinata patologia



La sperimentazione di un nuovo farmaco nell'uomo
richiede l'applicazione di una metodologia
internazionalmente codificata e aderente alle normative
regolatorie nazionali ed internazionali

Strumento di base:

GCP

GOOD CLINICAL PRACTICE

La buona pratica clinica

“Good Clinical Practice” o “GCP”

è uno standard internazionale di etica e di qualità necessario:

- alla progettazione
- alla conduzione
- alla registrazione
- alle modalità di relazione

degli studi clinici che interessano soggetti umani

Qualità e Responsabilità

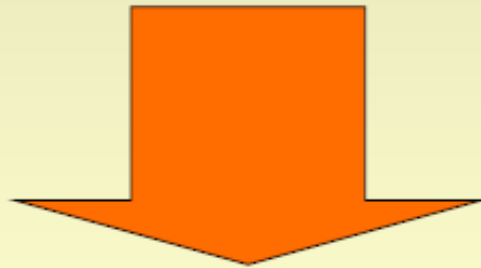
Le linee guida

- precisano come gli studi clinici devono essere condotti
- definiscono il ruolo e le responsabilità
 - degli Sponsor,
 - degli Sperimentatori
 - dei Monitor

ETICITÀ DELLA SPERIMENTAZIONE

...qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più

medicinali sperimentali (...)



*... Lo Sponsor **non** può iniziare la sperimentazione clinica se non ha ottenuto il parere favorevole del COMITATO ETICO competente e qualora le Autorità Competenti (AC) non gli abbiano comunicato motivate obiezioni ...*

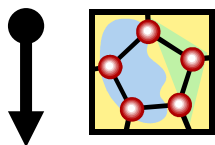
(articolo 9 Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211)



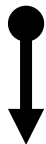
LO SVILUPPO DI UN FARMACO

Studi preclinici

Scoperta e
selezione delle
molecole



Studi su animali



Richiesta
autorizzazione alla
sperimentazione



Studi clinici

FASE I
(soggetti sani, ~20-80)



FASE II
(pazienti, ~100-200)



FASE III
(pazienti, ~1000-3000)

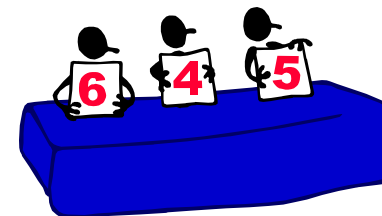


Fase registrativa

Richiesta di
commercializzazione



Valutazione delle
autorità sanitarie
(EMA-AIFA)



LE FASI DELLA **SPERIMENTAZIONE CLINICA**

FASE I

- Prima somministrazione sull'uomo (TOLLERABILITÀ).
- Farmacocinetica (l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco nell'organismo)
- Farmacodinamica (meccanismo d'azione)

Fase conoscitiva e **NON terapeutica** che ha come scopo generale quello di acquisire informazioni su **come la nuova sostanza si comporta nell'organismo e di verificare la predittività dei dati preclinici.**

Condotta su un numero ristretto di volontari, sani, adulti, con somministrazione singola e ripetuta; per valutare il **range posologico, la tollerabilità, l'assorbimento, la distribuzione, l'eliminazione, ecc.**

Quando NON è possibile utilizzare il volontario sano:

- farmaci antitumorali
- farmaci antivirali (AIDS, Epatite C,...)
- farmaci con alto potenziale immunosoppressore
- farmaci con elevata potenzialità terapeutica, per malattie intrattabili con tossicità a livello animale.

FASE II

E' la prima fase della sperimentazione clinica nella quale
l'attività del farmaco viene saggiata in **PAZIENTI**.

GLI OBIETTIVI:

- Sicurezza del Farmaco.
- Attività ed efficacia nelle malattie o nelle condizioni cliniche per le quali si suppone il prodotto sia efficace.
- Messa a punto dello schema posologico per ottenere il miglior risultato terapeutico.

FASE III

- Periodo di sviluppo del prodotto fino al momento in cui il farmaco viene immesso sul mercato. *FASE REGISTRATIVA*.
- Condotta su alcune migliaia di pazienti, comprendenti anche sottogruppi precedentemente esclusi: nefropatici, epatopatici, fasce estreme di età.
 - Individuazioni delle interazioni che inducono un aumento o una diminuzione dell'attività del farmaco e possono essere responsabili delle reazioni avverse
 - Garantire la sicurezza di impiego
- I dati ottenuti dettano le avvertenze e le precauzioni d'uso contenute nel foglietto illustrativo

TALI STUDI PER ESSERE APPROVATI AI FINI
REGISTRATIVI DEVONO AVERE DETERMINATE
CARATTERISTICHE:

- Studi controllati (farmaco sperimentale vs standard terapeutico/placebo), randomizzati (scelta casuale del paziente per l'assegnazione ad un trattamento piuttosto che l'altro), multicentrici (meglio se internazionali)
- Numero di pazienti 200-5000
- Durata di vari anni

LIMITI DELLA SPERIMENTAZIONE

Gli studi condotti sull'uomo, impiegando un farmaco prima della sua commercializzazione, non possono fornire un'esatta riproduzione delle condizioni reali a causa di:

- ristretto numero di pazienti;
- tempi di terapia relativamente brevi;
- “artificialità” delle indagini condotte in maniera controllata in ospedale ed in popolazioni selezionate.

*DA QUI L'IMPORTANZA DEGLI STUDI
POST-REGISTRATIVI*

STUDI POST-REGISTRATIVI

1. FASE IV (interventistici)
2. OSSERVAZIONALI (non interventistici)

FASE IV

(Trial di sorveglianza POST-MARKETING)

Condotta dopo l'immissione in commercio del farmaco

Identifica reazione avverse da farmaci estremamente rare,
nonché associazioni con altri farmaci, o in presenza di
patologie associate.

Possibilità di indagare:

- Popolazione più ampia
- Effetti a lungo termine
- Vantaggi e svantaggi rispetto ad altri trattamenti
 - Reazioni avverse anche poco frequenti
 - Interazione farmacologiche
 - Nuove possibili indicazioni

GLI STUDI OSSERVAZIONALI

CARATTERISTICHE:

1. Il farmaco viene prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate all'AIC in Italia;
2. La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica;
3. La decisione di prescrivere il farmaco al singolo paziente deve essere del tutto indipendente da quella di includere il pz. stesso nello studio;
4. Le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente.

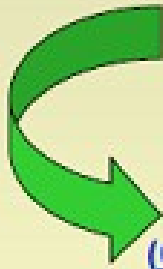
ATTIVITA' CRITICHE:

- Gestione e Conservazione del farmaco sperimentale
 - Archiviazione della documentazione
- Assegnazione del trattamento (randomizzazione) e gestione del cieco
 - Allestimento/Somministrazione

Gestione e Conservazione del farmaco sperimentale

- **IMP** Farmaco in Studio e farmaco di confronto,
compreso il placebo. Oneri a carico del Promotore

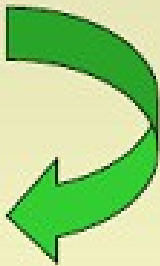
- **NIMPs** (*Not Investigational Medicinal Product*)



Regardless Trial NIMPs
(Oneri a carico del S.S.N.)

Farmaci non oggetto di sperimentazione
ma che comunque sarebbero stati somministrati ai
pazienti,
anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella
sperimentazione

- terapie di background
- terapie concomitanti
- farmaci per prevenire e curare reazioni
connesse con la terapia standard
- terapie di supporto (trattamento dei casi di
inefficacia)



Products Equivalent to the IMP (PeIMP)
(Oneri a carico del Promotore)

Farmaci non oggetto di sperimentazione
equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMP che
vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della
partecipazione
di questi ultimi alla sperimentazione

- prodotti impiegati per valutare l'end-point in una
sperimentazione
- farmaci con AIC in Italia usati al di fuori delle
condizioni autorizzative
- *challenge agents*, sostanze per produrre reazioni
fisiologiche necessarie alla realizzazione della
sperimentazione

GCP 2.12 I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo (manuale operativo che descrive dettagliatamente lo studio) approvato.

GCP 2.13 Devono essere attuati sistemi con **procedure** che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio.

Le procedure scritte devono contenere le istruzioni alle quali lo sperimentatore/istituzione deve attenersi per:

- **La gestione**
- **La conservazione** del prodotto in sperimentazione e della documentazione relativa.

Le procedure devono riguardare un'adeguata e sicura:
ricezione del prodotto,
la gestione,
la conservazione,
la distribuzione,
il recupero del prodotto inutilizzato da parte dei soggetti e la **restituzione** allo Sponsor del prodotto in sperimentazione rimasto inutilizzato (o lo smaltimento alternativo se autorizzato dallo Sponsor ed in conformità a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili).

GCP 4.6.1 La **responsabilità dell'affidabilità** del prodotto in sperimentazione spetta allo **sperimentatore**.

GCP 4.6.2 Nei casi in cui sia consentito/richiesto, lo sperimentatore **può delegare** alcuni o tutti i compiti per la affidabilità del prodotto in studio **ad un farmacista o ad un'altra persona competente**.

Allo scopo di evitare il deterioramento, la perdita o il danneggiamento dei farmaci sperimentali forniti dallo sponsor, devono essere predisposte **aree specifiche di stoccaggio**.

Il prodotto deve essere stoccato secondo le condizioni di conservazioni dettate dallo Sponsor e/o Produttore del IMP

LE GCP IMPONGONO IL MONITORAGGIO DELLA TEMPERATURA CHE DEVE ESSERE DOCUMENTATO E DISPONIBILE PER VERIFICHE/AUDIT

TEMPERATURA di CONSERVAZIONE FARMACI
SPERIMENTALI

LOCALE.....

MESE..... ANNO.....

DATA	Temperatura (min/max)	in °C	FIRMA	DATA	Temperatura (min/max)	in °C	FIRMA
1	min	max		17	min	max	
2	min	max		18	min	max	
3	min	max		19	min	max	
4	min	max		20	min	max	
5	min	max		21	min	max	
6	min	max		22	min	max	
7	min	max		23	min	max	
8	min	max		24	min	max	
9	min	max		25	min	max	
10	min	max		26	min	max	
11	min	max		27	min	max	
12	min	max		28	min	max	
13	min	max		29	min	max	
14	min	max		30	min	max	
15	min	max		31	min	max	
16	min	max					

NOTE:.....

25°C



2-8°C

POTENZIALI PROBLEMATICHE

Qualora non fosse possibile risalire alla T° di conservazione:

-rischio di utilizzo di farmaco deteriorato (grave)

Qualora il farmaco venga conservato fuori range di T°:

-messa in quarantena del farmaco (fino al rilascio o ritiro da parte dello Sponsor): il paziente ritarda eventuali somministrazioni per impossibilità di utilizzo del farmaco (grave)

-motivazione della problematica al Monitor/Sponsor con conseguente eventuale chiusura del centro per inadeguatezza a condurre sperimentazione (grave)

Archiviazione della documentazione

**Lo sperimentatore Principale o
persona da lui delegata deve provvedere a:**

- Archiviazione di tutta la documentazione relativa all'utilizzo del farmaco sperimentale (richieste di allestimento, documenti essenziali, ...)**
- Archiviazione di tutta la documentazione che riguarda qualsiasi spostamento del farmaco sperimentale (tracciabilità continua)**
- Compilazione dei moduli di contabilità del farmaco sperimentale**
- Archiviazione di tutta la documentazione relativa alla distruzione/restituzione allo sponsor del farmaco sperimentale**



**INVESTIGATOR'S
FILE
PHARMACY FILE**

POTENZIALI PROBLEMATICHE

Mancata tracciabilità del farmaco

es. mancata conservazione delle etichette del farmaco utilizzato per l'allestimento:

- compilazione dei moduli di contabilità non possibile
- dati statistici non supportati da documentazione quindi minor validità statistica del dato raccolto,...
- il paziente ha reazione avversa inattesa grave ed è necessario il lotto/n°kit del farmaco usato per compilare la scheda segnalazione

Moduli di ricezione delle spedizioni non conservati:

- pacco inviato ma non consegnato o perduto dopo consegna?

Assegnazione del trattamento

Studio registrativo fase III: RCT

- Randomizzato
- Controllato
- In cieco
- Multicentrico

CONTROLLATO: Presenza di un gruppo di **controllo** (miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo).

L'utilizzo del **placebo** potrebbe essere preferibile in alcune situazioni ad esempio quando si vogliono chiarire aspetti di safety, ovviamente si deve valutare attentamente l'aspetto etico di privare pazienti del trattamento farmacologico.



RANDOMIZZATO: l'assegnazione della tipologia di trattamento (braccio sperimentale o braccio di controllo) viene fatta in maniera CASUALE sui soggetti arruolati

IN CIECO: l'assegnazione dei trattamenti viene fatta senza che ci sia conoscenza da parte del soggetto (singola) o del soggetto e dello sperimentatore (doppia) di quale trattamento sia stato assegnato



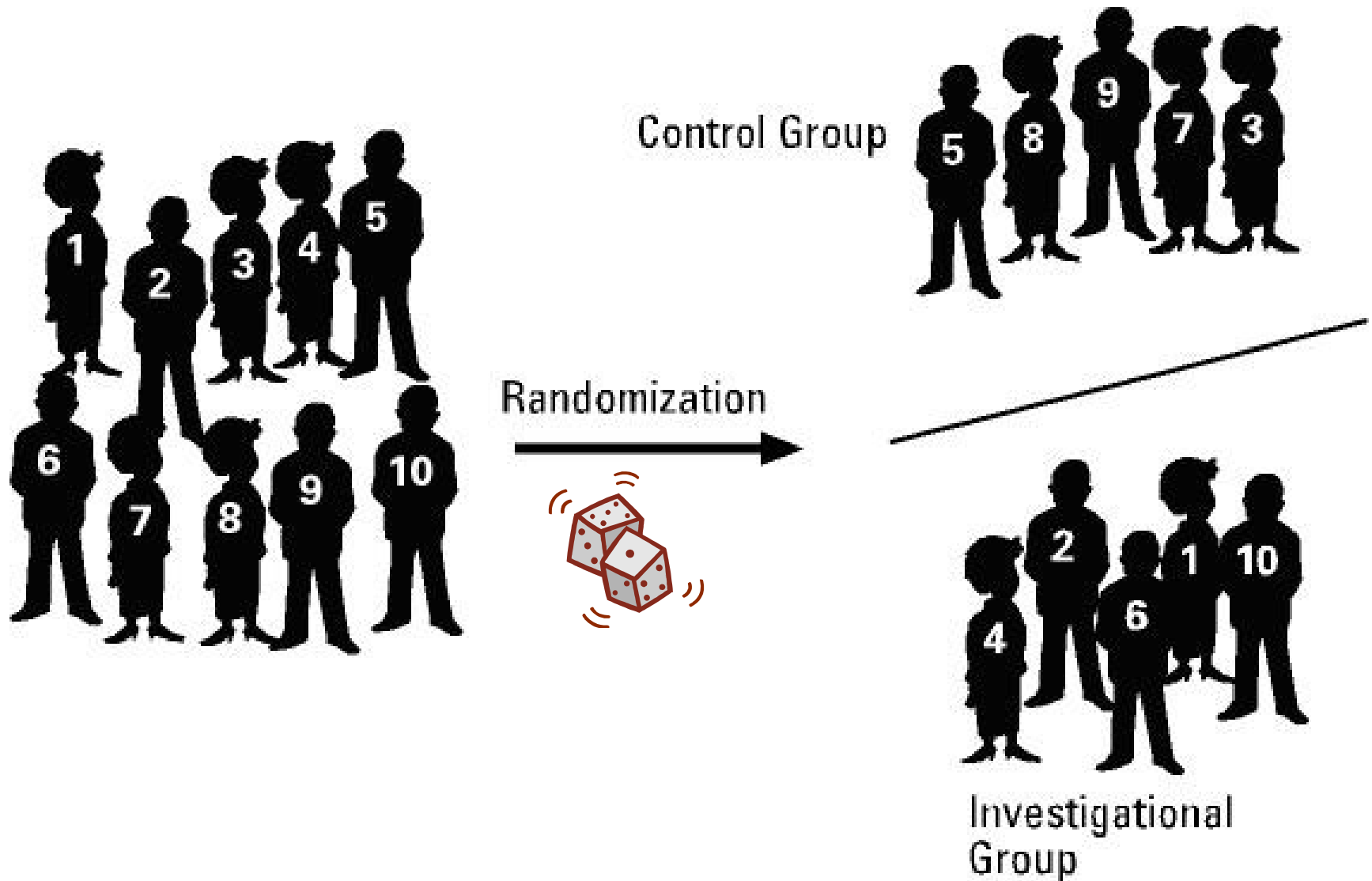
RANDOMIZZAZIONE (RANDOM = A CASO)

Rappresenta, assieme al controllo, una caratteristica fondamentale dei trial clinici di fase III



- I pazienti, reclutati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione stabiliti a priori, vengono assegnati al trattamento sperimentale o a quello di controllo mediante una forma più o meno sofisticata di sorteggio (ad esempio generazione da parte di un computer di sequenze numeriche casuali)
- La procedura di randomizzazione deve essere tale da rendere imprevedibile a quale trattamento verrà assegnato il paziente

Assegnazione del trattamento



LA CECITÀ: PER VEDERE BENE

- **Singolo cieco:** solo il soggetto sotto sperimentazione non sa quale trattamento sta ricevendo
- **Doppio cieco:** sia il soggetto sotto sperimentazione che gli sperimentatori non sanno quale trattamento si assume/somministra
- **Triplo cieco:** dove anche altre figure coinvolte nello studio (es. radiologi, valutatori, statistici, farmacisti ecc.) non conoscono quale trattamento hanno ricevuto i pazienti
- **In aperto:** sperimentazione senza cecità. Accettabile quando si confrontano terapie molto diverse e/o complesse

POTENZIALI PROBLEMATICHE

Mancato mascheramento della sacca:

-il farmaco risulta riconoscibile ed il paziente rischia di uscire dallo studio per “apertura del cieco” (grave).

Errore nella selezione del kit assegnato al paziente:

-il paziente assegnato al braccio sperimentale potrebbe fare una somministrazione del farmaco di controllo/placebo o viceversa (grave).

Allestimento/Somministrazione

Per farmaci già in commercio: le modalità di allestimento/somministrazione sono dettate dalla scheda tecnica del prodotto.

Per farmaci non ancora in commercio: lo sponsor/promotore deve fornire l'IB (riassunto dei dati preclinici e clinici esistenti) e il Manuale di allestimento (Pharmacy manual).

POTENZIALI PROBLEMATICHE

Allestimento non conforme alla scheda tecnica/protocollo:

-il farmaco potrebbe essere meno efficace o addirittura più tossico (grave)

Utilizzo di set infusionale e dispositivi non compatibili con il farmaco:

-il farmaco potrebbe essere meno efficace o addirittura più tossico (grave)

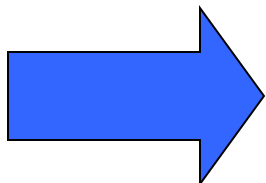
POTENZIALI PROBLEMATICHE

Somministrazione in/con tempistiche non idonee:

- il farmaco potrebbe dare tossicità se infuso con velocità diverse da quelle previste (grave)
- il farmaco potrebbe essere somministrato oltre il periodo di stabilità previsto dalla scheda tecnica/protocollo e potrebbe quindi essersi deteriorato (grave)

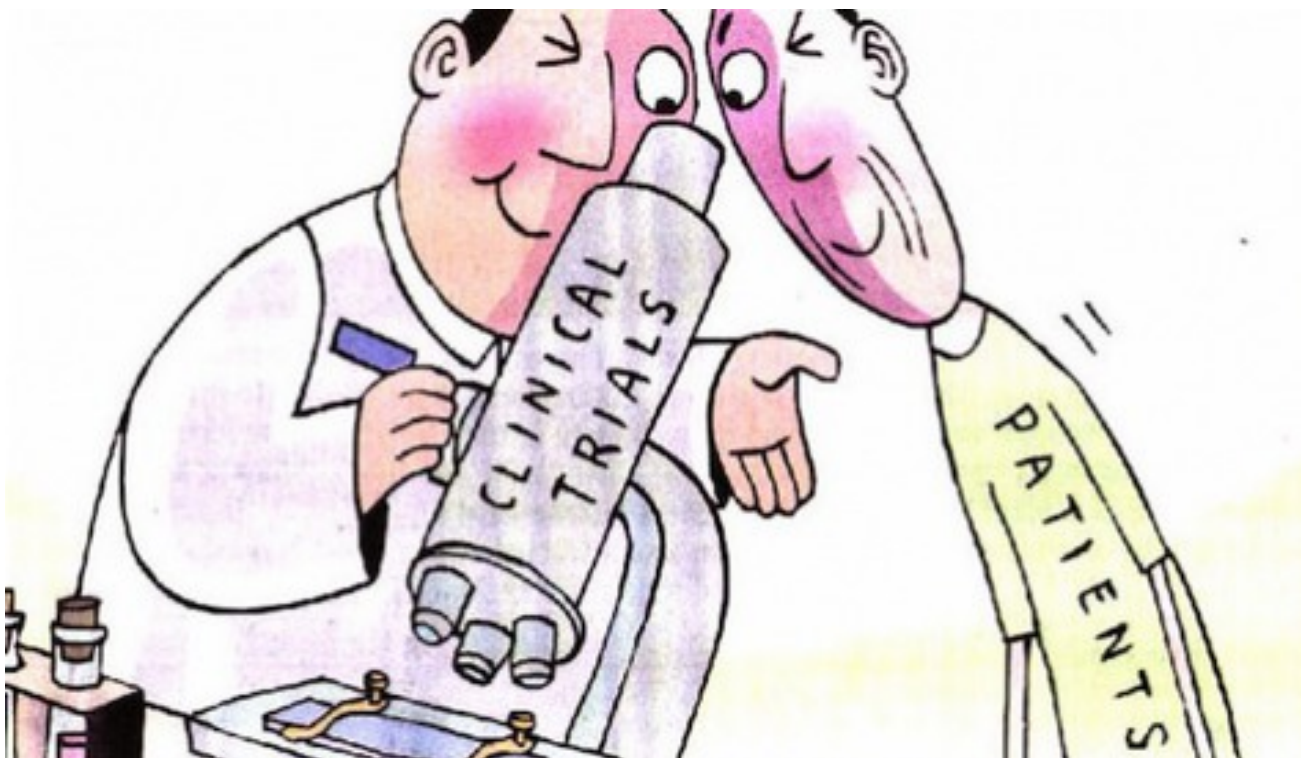
Manipolazione incauta di farmaci pericolosi per l'operatore:

- mancato utilizzo di DPI idonei necessari per proteggere l'operatore (grave)



Ma anche QUALITA' (imposta dalle GCP)

E CONSAPEVOLEZZA di essere parte integrante del percorso che renderà disponibili nuove cure!



GRAZIE PER L'ATTENZIONE