

## Cosa è un trial clinico

Il termine “**trial**” in inglese significa “collaudo”, “prova”, “esperimento”, e viene usato anche in italiano - seguito dal termine “clinico” - per indicare il percorso per l’autorizzazione e messa in commercio di un farmaco o di un approccio terapeutico legato ad una biotecnologia, come ad esempio la terapia genica. Il trial clinico è un **protocollo di sperimentazione** sugli esseri umani che ha lo scopo di determinare l’efficacia ed i possibili effetti collaterali di un farmaco o di una terapia.

La procedura segue una prima fase, la **fase pre-clinica** della durata media di 2-3 anni, che viene condotta con esperimenti in provetta o su colture cellulari (detti **esperimenti in vitro**) e su animali da laboratorio (**sperimentazione animale**). In questo stadio si definiscono i meccanismi d’azione, la tossicità e gli effetti collaterali, il dosaggio o il protocollo di somministrazione, più altri importanti parametri dai quali si decide se proseguire con la sperimentazione clinica sull’uomo.

La **fase clinica** è suddivisa in 4 principali fasi, finalizzate a dimostrare l’efficacia e la tollerabilità del nuovo farmaco (o terapia) e l’esistenza di un rapporto rischio-beneficio favorevole. Le prime tre fasi vanno dalla prima somministrazione all’uomo sino all’immissione in commercio del farmaco.

**La fase I:** viene compiuta su un numero molto ristretto (inferiore a 100) di **volontari sani**, che devono precedentemente firmare una dichiarazione di “consenso informato”. In questo stadio della sperimentazione, per il trattamento si utilizzano dosi molto basse, aumentandole gradualmente. **L’obiettivo è determinare il meccanismo d’azione e le vie di metabolizzazione ed eliminazione dall’organismo (farmacocinetica), e se il preparato è ben tollerato.**

A questo livello, si tratta di studi aventi scopi conoscitivi e non terapeutici. Consentono di stabilire analogie e differenze con i dati rilevati negli studi pre-clinici sull’animale, e di fornire importanti elementi di predittività sull’attività terapeutica e sulla posologia da impiegare nell’uomo. La fase I dura circa 1-2 anni.

Se il Ministero della Sanità dà il via libera si passa dalla sperimentazione pilota ad una più allargata (fase II).

**La fase II:** in questa fase si procede su un numero ristretto (circa 200-400) di **pazienti malati volontari**, che firmano anch’essi il consenso alla sperimentazione. A gruppi diversi si somministrano dosi differenti della molecola o del trattamento in esame, per **determinare la dose più adatta a esercitare effetti terapeutici senza scatenare danni collaterali**. Si delinea così il **profilo farmacodinamico** (rapporto dose-effetto). I criteri di ammissione al trial sono molto restrittivi, si selezionano pazienti che siano il più possibile omogenei e quindi possano dare minore variabilità di risposta.

Gli studi in fase II possono essere divisi in **fase IIa** - studi orientativi, aperti, in pazienti accuratamente selezionati in cui la nuova terapia è elettivamente indicata, finalizzati all’identificazione del “range” di dosi attive e della posologia ottimale tollerabile - e **fase IIb** - studi controllati in **“doppio cieco”**, finalizzati alla conferma, in condizioni sperimentali corrette, delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale e della tollerabilità. La fase II dura circa 2 anni.

**Cosa è il “doppio cieco”?:** è una tipologia di protocollo sperimentale per cui né chi somministra (sperimentatore), né chi assume il farmaco o la terapia (paziente), sia a conoscenza della vera natura del trattamento in esame. Per fare ciò il gruppo su cui si vuol testare il farmaco viene suddiviso, con criteri casuali, in due sottogruppi. A uno dei due è destinato il trattamento da testare; all’altro, denominato “gruppo di controllo”, viene somministrato il “placebo”, una sostanza inerte priva di effetto farmacologico. Sia i pazienti che lo sperimentatore sono dunque “ciechi” rispetto al

trattamento somministrato. È solo una terza persona, non direttamente implicata nello studio clinico, a sapere quale dei due sottogruppi riceve il placebo e quale la terapia in esame.

**La fase III:** questa fase ha come scopo la **verifica su larga scala** dei dati emersi in fase II per una più accurata determinazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità. Costituisce la fase più estensiva e rigorosa di tutto il processo, il trattamento viene messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia al fine di dimostrarne il vantaggio terapeutico. Si saggiano anche gli schemi posologici per la commercializzazione, e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci. Le ricerche vengono condotte in ambito universitario o ospedaliero, seguendo rigidi protocolli di ricerca. La selezione dei pazienti (tra 1000 e 3000), sempre con consenso informato, e' fatta in maniera tale che i soggetti siano il piu' possibile rappresentativi e che si identifichi il tipo di paziente più indicato per la cura, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. Le prove sono distribuite a caso (**at random**) e si ricorre a sperimentazione **in cieco** (il paziente o lo sperimentatore non sono a conoscenza del farmaco somministrato), o **in doppio-cieco** (entrambi non sono a conoscenza). Questi accorgimenti servono per depurare i dati clinici da eventuali "contaminazioni" dei dati dovuti a giudizi dello sperimentatore stesso. La durata della fase III è di circa 3-4 anni.

Se la terapia supera questa fase si chiede l'**Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**.

In Europa l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione ad entrare in commercio e' l'**EMA** (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), negli Stati Uniti e' l'**FDA** (Food and Drug Administration).

**La fase IV:** include gli studi sperimentali e osservazionali **post-marketing**, ovvero dopo l'immissione in commercio del farmaco o terapia. E' in questa fase che avviene la **Farmacovigilanza** con la segnalazione di reazioni indesiderate ed impreviste. Continuare la sorveglianza dopo l'autorizzazione all'impiego clinico e' un punto fondamentale per la tutela di chi si sottopone al nuovo trattamento.

### **Nel caso di "orphan drug":**

Quando si parla di "**orphan drug**" si intendono quei farmaci (o terapie) che vengono sviluppati con le regole dell'**Orphan Drug Act** ("ODA"), una legge federale degli Stati Uniti (gennaio 1983) che tutela l'investimento di risorse per lo sviluppo di trattamenti per le malattie rare (**orphan diseases**). Le malattie rare sono definite come patologie che hanno una frequenza inferiore a 1 su 2000.

Nel caso di "orphan drug", la sperimentazione clinica segue gli stessi protocolli precedentemente descritti (caratterizzazione delle molecole, meccanismo d'azione, stabilità, sicurezza ed efficacia). Ma per ovvie esigenze alcuni punti sono resi più flessibili. Ad esempio, il reclutamento di 1000 pazienti per la fase III sarebbe una cosa impossibile per la distrofia muscolare di Duchenne. Per questo motivo, il numero di pazienti su cui testare le terapie e anche i tempi di sperimentazioni sono ridotti per le malattie rare. Il Governo mette a disposizione anche degli incentivi affinché le case farmaceutiche o biotech investano in queste malattie, tutto ciò per accelerare e tutelare lo sviluppo di nuove efficaci terapie.

**Francesca Ceradini**