



DENTAL Evidence



Review della letteratura internazionale

EVIDENCE BASED MEDICINE

La lunga strada dei trial clinici

Il processo che porta un nuovo farmaco dal laboratorio in cui viene sintetizzato per la prima volta, fino alla farmacia o al letto del malato, è (normalmente) molto lungo e complesso e ha come obiettivi principali la valutazione del rapporto tra benefici e rischi. Le norme che regolano l'approvazione di un farmaco da parte di agenzie nazionali o continentali possono essere diverse, ma i passaggi chiave sono sostanzialmente gli stessi.

Test di laboratorio

Il primo passo si svolge sempre in un laboratorio. Infatti prima che si possa intraprendere la strada della ricerca clinica, è necessario che la nuova molecola venga testata sugli animali, per studiarne gli effetti su un organismo vivente complesso, allo scopo di ipotizzarne le azioni sull'uomo ed evitare di intraprendere studi clinici in cui i rischi siano superiori ai benefici. In questa fase si raccolgono informazioni riguardanti via di somministrazione, distribuzione nell'organismo, interazione con tessuti, organi e recettori, metabolismo e tossicità acuta e cronica, oncogenicità, teratogenicità e tossicità genetica.

Di fase in fase

Se i dati ottenuti dagli studi su animale suggeriscono un livello di sicurezza accettabile, si passa al primo tipo di studio clinico, ovvero il trial di FASE I, in cui il nuovo farmaco viene somministrato ad un gruppo di volontari sani, generalmente retribuiti, con lo scopo di valutarne le caratteristiche farmacologiche nell'essere umano, studiandone farmacocinetica e farmacodinamica.

Si tratta per lo più di studi di durata piuttosto breve e privi di un gruppo di controllo, in cui però viene raccolta una grande massa di dati sia clinici che di laboratorio.

Molto importanti sono i risultati che i trial di FASE I forniscono sulla sicurezza del farmaco, in particolare per quanto riguarda gli effetti indesiderati a breve termine. Spesso si ricorre a dosaggi superiori rispetto a quelli che si prevede di utilizzare nel paziente, proprio per ottenere dati il più affidabili possibile sugli effetti tossici della molecola somministrata e dei suoi metaboliti.

Un'alternativa ai volontari sani è rappresentata da pazienti affetti dalla malattia per cui si sta testando il farmaco e che non abbiano riposto alle terapie convenzionali.

Una volta che le caratteristiche farmacologiche e di sicurezza del farmaco si siano dimostrate adatte all'impiego sull'uomo, si passa allo stadio successivo della ricerca clinica, ovvero il trial di FASE II. Scopo di questo tipo di studi è di verificare le potenzialità del farmaco nei confronti della malattia, o meglio di studiarne l'azione sugli indicatori di efficacia (outcome) scelti dai ricercatori.

Anche in questo stadio il numero di soggetti arruolati è piuttosto piccolo e il disegno dello studio può o meno comprendere un gruppo di controllo, o avere tutte le caratteristiche di un trial randomizzato. L'obiettivo principale è di stabilire se valga la pena (o meglio la spesa) di intraprendere un grande, lungo e costoso trial di FASE III. È infatti essenziale che il trial di FASE II confermi quanto mostrato precedentemente in termini di dosaggio, caratteristiche farmacologiche e sicurezza, questa volta sui pazienti, ma soprattutto che permetta di farsi un'idea il più precisa possibile di quanti tra questi possano trarre beneficio dal trattamento.

Benché accada piuttosto di frequente, è poco raccomandabile intraprendere un trial di FASE III senza avere indicazioni sulla possibile efficacia del trattamento, perché si potrebbe incappare in risultati negativi che sarebbero stati facilmente previsti grazie ad un tipo di studio più semplice, rapido e meno costoso.

Non è vero invece l'inverso, ovvero i trial di FASE II non sono in grado di stabilire l'efficacia di un trattamento. Per questo sono invece necessari gli studi clinici per eccellenza: i trial di FASE III. Perché il migliore (il solo?) strumento per stabilire l'efficacia di un nuovo farmaco è un trial randomizzato, disegnato sulla base delle caratteristiche della malattia e del trattamento, che arruoli un numero di soggetti sufficiente ad ottenere risultati affidabili, che impieghi indicatori di efficacia clinicamente utili, e che metta a confronto il nuovo farmaco con il trattamento di prima scelta corrente. È perciò solo dopo uno studio clinico di questo tipo che un farmaco può ricevere l'autorizzazione per essere messo a disposizione di pazienti e medici.

A caccia di effetti indesiderati

Ma non è finita. Infatti se anche uno o più trial di FASE III hanno stabilito l'efficacia di un farmaco, e magari questi studi sono stati inclusi da una revisione sistematica che ne ha analizzato i risultati in una metanalisi, confermandone ulteriormente l'utilità nei confronti della malattia, la ricerca clinica deve proseguire. Infatti sebbene l'individuazione di effetti indesiderati dei farmaci sia un obiettivo di tutte le fasi della ricerca clinica, per quanto grandi possano essere i trial che precedono la commercializzazione di un farmaco, difficilmente sono in grado di individuare effetti collaterali infrequenti o che si manifestino a lungo termine. Si ritiene infatti che per avere buone possibilità di individuare un effetto indesiderato che si verifica n volte, sia necessario osservare almeno n x 3 soggetti. Proviamo allora a

pensare ad un farmaco che determini un evento avverso molto serio ad un paziente ogni 10 mila: sarebbero necessari studi di FASE III con 30 mila pazienti nel solo braccio test. E se un effetto indesiderato così raro sembra irrilevante, bisogna considerare che esistono farmaci prescritti a milioni di persone, si pensi ad esempio a quanto accaduto con la rabdomiolisi e le statine o l'osteonecrosi e i bifosfonati, in cui gravi effetti indesiderati, non evidenziati negli studi di FASE III per la loro relativa infrequenza, sono stati descritti e legati all'assunzione del farmaco solo in un secondo tempo.

Questo è il compito dei trial di FASE IV o di sorveglianza (postmarketing surveillance), studi di tipo osservazionale, spesso retrospettivi e basati su sistemi nazionali di segnalazione degli effetti indesiderati dei farmaci, come le famose yellow card inglesi o il ser-

vizio di segnalazione delle reazioni avverse dell'Agenzia Italiana del Farmaco (www.agenziafarmaco.it).

Questo percorso attraverso le varie fasi della ricerca clinica, se è necessario in tutti i passaggi per sostanze di nuova sintesi, affinché ricevano l'approvazione delle agenzie governative che si occupano della regolamentazione dei farmaci, è raccomandabile, almeno in alcune delle sue parti, anche per nuove applicazioni di farmaci già in uso o per trattamenti non farmacologici (es. una nuova tecnica chirurgica).

Ma è anche fondamentale che i risultati di tutte queste fasi della ricerca siano accessibili a medici, pazienti e ricercatori, anche quando questi siano il risultato di studi condotti da aziende private (vedi box a sinistra).

Giovanni Lodi
Università degli studi di Milano



G5 Restaurativa estetica



Il nuovo strumento veloce e preciso (che salva il punto di contatto) per la finitura e lucidatura degli spazi interprossimali.

Il sistema SDC-G5 è un sottile strumento flessibile che facilita la rimozione di parti in eccesso negli spazi interprossimali del dente, (spesso necessaria dopo l'applicazione di cementi o compositi) e la sua rifinitura senza rovinare il punto di contatto. Queste lime sono disponibili in diverse misure (altezza da 4 mm e da 2,5 mm), diamantate a un lato.



Novità
Richiedete informazioni sulla nuova PolySoft da 3, 9, 15 e 30 micrometri. La lima super fine per l'eliminazione del micro solchi.

I suoi vantaggi:

- Zona per inserimento nel punto di contatto senza diamantatura
- Fissaggio con semplice meccanismo da ambe due i lati
- Gambo sintetico sterilizzabile
- Utilizzabile con la stessa lima dalla parte sinistra o dalla parte destra
- Utilizzabile anche in manuale

applicazioni in: **Restaurativa e Conservativa** **Terapie con mascherina** **Ortodonzia**



Lombarda H S.r.l.
Loc. Faustina
20080 Albairate - MI

Tel. 02 949 205 09
Fax 02 949 205 15

lombh@libero.it
www.lombardah.com

“Vogliamo i dati grezzi e li vogliamo subito” è il titolo dell'editoriale del numero del British Medical Journal dello scorso 12 dicembre.

I dati a cui si fa riferimento sono quelli dei trial sull'efficacia dell'oseltamivir (Tamiflu), il farmaco antinfluenzale per cui i governi di mezzo mondo hanno speso miliardi di euri e dollari per difendere i cittadini dalla pandemia influenzale di cui tanto si è scritto negli ultimi mesi.

Nello stesso numero della Rivista dei medici britannici infatti è stata pubblicata una revisione sistematica prodotta dal gruppo Cochrane sulle malattie respiratorie, le cui conclusioni sono che il farmaco riduce in maniera modesta i sintomi influenzali nell'adulto altrimenti sano e che i dati sulla capacità di prevenire complicanze sono insufficienti.

Queste conclusioni sono in contrasto con i risultati di un'analisi precedente, che però si basava in gran parte su trial condotti dall'azienda farmaceutica che commercializza il farmaco e ai cui dati grezzi gli autori della revisione Cochrane non hanno avuto accesso. Da qui il grido dell'editor della rivista.

Per saperne di più: www.bmj.com