

Un principio attivo in esame come medicamento deve rispondere a precisi requisiti di sicurezza: quantomeno i suoi effetti avversi o tossici devono essere definiti e resi noti prima del suo ingresso in clinica.

E' intuitivo affermare che i margini di sicurezza garantiti da un farmaco sono anche relativi al suo ipotetico impiego, cioè alle sue ipotizzate indicazioni terapeutiche. *"I requisiti di un farmaco da somministrare ad un soggetto per tutta la vita sono diversi da quelli di un principio attivo salvavita da impiegare in situazioni di emergenza."*

I farmaci da utilizzare per una patologia il cui trattamento già propone un consistente elenco di risorse utili saranno sottoposti ad un iter più severo rispetto a quello di farmaci destinati ad una patologia considerata non trattabile.

I tempi utilizzati per portare sul mercato i farmaci utilizzati nell'AIDS sono stati di gran lunga più brevi rispetto a quelli necessari per giungere alla commercializzazione di un antipertensivo o di un antidepressivo.

Il principio attivo in oggetto deve rispondere a precisi requisiti di selettività d'azione e di sicurezza. Ad esempio, non è sufficiente che una molecola riduca in maniera riproducibile e stabile le resistenze periferiche attraverso una specifica interazione con un recettore od un enzima.

Per essere classificato come antipertensivo non deve interferire con la funzionalità di altri apparati; possibilmente il suo metabolismo e la sua eliminazione non devono interferire con la cinetica di altri farmaci di largo uso (o, comunque, le eventuali interferenze devono essere accuratamente riportate nella relazione finale).

Occorre sapere se induce abuso e comportamenti di autosomministrazione nell'animale, se altera i parametri di funzionalità epatica, se modifica la crasi ematica, se è neurotossico, se è teratogeno, se è tumorigeno, ecc.

Margine di incertezza connesso per relativa completezza delle attuali conoscenze e per variabilità interindividuale.

Per ridurre al massimo questo margine i controlli devono essere condotti secondo procedure rigorose che stabiliscono in precedenza gli standards del laboratorio di ricerca, degli stabulari, i vari requisiti da accertare per ogni principio attivo, le metodiche validate da utilizzare, il numero di esperimenti necessari per raggiungere un sufficiente grado di sicurezza.

Gli standards sono stabiliti a livello internazionale dalle agenzie regolatorie sanitarie che hanno la responsabilità della salute pubblica e sono contenuti nelle normative di Good Laboratory Practice (GLP), che vengono periodicamente aggiornate in base alle nuove esperienze e conoscenze.

Alcuni standards, come le norme per l'impiego sperimentale degli animali o i requisiti di sicurezza di un laboratorio, derivano direttamente dalla ricerca di base e sono comuni ad essi. Altri sono obbligatori e sotto il controllo dell'autorità limitatamente alla ricerca preclinica propriamente detta che ha come finalità l'uso di un farmaco sull'uomo.

Drug discovery and development

Ricerca e sviluppo
PRE CLINICO

Ricerca CLINICA
e sviluppo registrativo

POST MARKETING
surveillance



FASE I

Volontari sani : sicurezza, effetti biologici, metabolismo, farmacocinetica

FASE II

Campione di pazienti : sicurezza, effetti biologici, metabolismo, farmacocinetica

FASE III

Campione più ampio di pazienti selezionati : sicurezza ed efficacia

BREVE TERMINE

LUNGO TERMINE

Studi nell' animale : tossicità cronica, effetti sulla riproduzione, teratogenicità

1- 3 anni

2-10 anni

REGISTRAZIONE

- PRESCRIZIONE
- SEGNALEZIONE
- REAZIONI AVVERSE
- FARMACOVIGILANZA, FARMACOSORVEGLIANZA
- FARMACOEPIDEMIOLOGIA
- STUDI DI MORTALITA'
- POPOLAZIONE



FASE IV

Il **drug design** è un trucco imprescindibile per la **creazione di un farmaco**: si tratta di realizzare una versione virtuale e tridimensionale dell'obiettivo (target) del farmaco. In questa immagine virtuale si possono selezionare le molecole che, sulla base della loro struttura, hanno elevata probabilità di legarvisi.

Prima dell'avvento delle **moderne tecnologie**, un farmaco veniva individuato ricercandolo tra prodotti naturali o tra farmaci esistenti ma poco efficaci o sicuri, oppure osservando effetti collaterali positivi di altri farmaci dai quali si cercava di sfruttare l'effetto "collaterale" o, infine, per evento fortuito.

Le più moderne tecniche di sviluppo di medicinali si basano sulla conoscenza della **molecola target** della malattia.

L'introduzione di un farmaco in terapia deve soddisfare un principio inderogabile: "**primum non nocere**".

il principio attivo deve possedere una via di somministrazione accettabile (modo in cui il farmaco viene assunto), venire assorbito una volta somministrato, poi raggiungere i suoi bersagli, svolgere la sua azione e venire eliminato; il tutto, ovviamente, senza essere **tossico**. Il farmaco deve insomma curare efficacemente, ma i suoi effetti devono essere del tutto reversibili.

Dopo la fase III (accertato che il nuovo medicinale è sicuro ed efficace) il Farmaco si trova in balia della burocrazia! Per farlo arrivare sugli scaffali delle farmacie l'azienda deve chiedere **l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C)**.

Nessun medicinale può essere commercializzato sul territorio italiano senza aver ottenuto un'autorizzazione dell' **AIFA**. Questa procedura, chiamata registrazione, prevede la consegna al Ministero della Salute di tutta la documentazione degli studi effettuati, prima sugli animali, poi su volontari sani, infine su pazienti, che dimostrano come il farmaco sia sicuro (non pericoloso, né tossico) e più efficace rispetto agli altri già in commercio.

Nella fase di registrazione, viene assegnato il **nome di fantasia** con cui il farmaco verrà identificato dal medico e dal paziente.

Nel momento in cui l'**AIC** è concessa, questa diviene una vera e propria **carta di identità** del farmaco, poiché stabilisce:

- il nome del medicinale;
- la sua composizione;
- la descrizione del metodo di fabbricazione;
- le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e le reazioni avverse;
- la posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione;
- le misure di precauzione da adottare per la conservazione del medicinale e per somministrazione ai pazienti;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- un modello dell'imballaggio esterno;
- il foglio illustrativo;
- la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente.

Nel processo di sviluppo dei prodotti medicinali le attività debbono essere conformi ad una serie di regole note come "Good Standard Practice" (GXP). La GXP è rappresentata da una serie di principi operativi fondamentali per lo sviluppo, l'analisi della sicurezza ed efficacia clinica, nonché della fabbricazione dei farmaci.

GLP (*Good Laboratory Practice*): Regole per l'esecuzione e le relazioni di studi non clinici secondo linee guida internazionali

GMP (*Good Manufacturing Practice*): Regole per la produzione, controllo e distribuzione di farmaci secondo linee guida internazionali

GCP (*Good Clinical Practice*): Regole etiche e scientifiche per la conduzione e la relazione di protocolli clinici secondo linee guida internazionali

EMA è l'Agenzia europea per i medicinali (dall'inglese *European Medicines Agency*, precedentemente conosciuta come *EMEA European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*)

AIFA è l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA)

ISS è l'Istituto Superiore di Sanità, principale organo tecnico scientifico del Servizio Sanitario Nazionale

ICH International Conference of Harmonisation

AC Autorità Competente

CE Comitato Etico

IMP Prodotto in investigazione, dall'acronimo inglese *Investigational Medicinal Product*

IMPD dall'acronimo inglese *Investigational Medicinal Product Dossier*. Il dossier con le informazioni necessarie per richiedere l'autorizzazione, che deve contenere i dati di qualità chimico farmaceutica o biologica, di non clinica e clinica dell'IMP.

IB dall'acronimo inglese *Investigator's Brochure*. E' il dossier per lo sperimentatore con la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo.

Sperimentazione clinica: qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia.

Sperimentazione clinica multicentrica: la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori;

Medicinale sperimentale (IMP): una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

Promotori della sperimentazione: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;

Comitato etico: un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato.

Autorità competente: l'autorità che autorizza la sperimentazione. In Italia coesistono 3 autorità competenti:

- o **Il Direttore Generale o il Responsabile Legale**, ai sensi delle vigenti disposizioni normative, delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche, come individuate con decreto del Ministro della salute, ove si svolge la sperimentazione clinica. Si esprime solo su sperimentazioni di Fasi >1, ad esclusione di quelle autorizzate da AIFA.

- o **L'AIFA** nei casi di sperimentazioni cliniche di Fase > 1 che comportino l'uso di organismi geneticamente modificati o terapie avanzate (terapie cellulari, geniche e tessuti ingegnerizzati).

- o **L'ISS** per tutte le sperimentazioni cliniche di Fase 1, cioè sia nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 ed in questo caso si parla di sperimentazioni di fasi 1 "*First in man*" non essendo il farmaco impiegato mai stato usato nell'uomo; inoltre per tutti gli altri farmaci usati per un protocollo di Fase 1 in accordo all'art.35 del DL 200/2007 doc.2, ed in questo caso si parla di sperimentazioni di Fase 1 non *First in man*.