

Argomento medico/scientifico:



## **La nascita di una nuova molecola**

**La ricerca nello sviluppo di nuovi farmaci**

*Dr. Omar Pivetta*

---

***“...La necessità di aderire a rigorosi schemi etici e normativi è forse il motivo per cui solo una su cinquemila nuove molecole arriva effettivamente sul mercato”***

---

Negli ultimi decenni sono state sintetizzate centinaia di nuove molecole con effetti terapeutici su varie malattie. Questo è avvenuto in diversi paesi e tutte queste ricerche hanno un elemento in comune, vale a dire un rigoroso monitoraggio dei metodi scientifici e l'osservanza di schemi etici e normativi altrettanto rigorosi. La necessità di aderire a rigorosi schemi etici e normativi è forse il motivo per cui solo una su cinquemila nuove molecole arriva effettivamente sul mercato. Le molecole o i nuovi farmaci che riescono ad arrivare sul mercato lo fanno addirittura anche dopo 12 anni di ricerca. Un così lungo periodo di sperimentazione è necessario per assicurare la qualità e la sicurezza del prodotto finale.

### **Aspetti metodologici:**

La ricerca e la messa a punto di nuovi farmaci si basano sui principi fondamentali di *una fase preclinica*, che prevede esperimenti su animali da laboratorio e di *una fase clinica* – i cosiddetti *trial* o *studi clinici*, in cui i farmaci sono testati sull'uomo. La prima, conosciuta anche come Fase 0, utilizza come oggetti di studio diversi modelli sperimentali, soprattutto animali, con l'obiettivo di fornire sufficienti informazioni farmacologiche<sup>1</sup> e tossicologiche<sup>2</sup> in modo da passare alle fasi cliniche (sperimentazione sull'uomo) con un ragionevole e predefinito margine di sicurezza.

### **Obiettivi della Fase 0 (preclinica):**

- \* Definire il profilo di attività del farmaco.
- \* Definire il profilo di efficacia e di tossicità del farmaco.
- \* Capire l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione<sup>3</sup> e l'eliminazione del farmaco, ovvero la *farmaco-dinamica* o scienza dell'*azione* esercitata da queste sostanze.

Un capitolo che merita particolare attenzione nella fase preclinica è la valutazione della tossicità della nuova molecola (ossia quanto può essere velenosa), effettuata con diversi metodi.

1) La **tossicità acuta**, ossia la quantità di farmaco che rappresenta la dose letale per un animale da laboratorio, viene testata attraverso diverse vie di somministrazione in tre

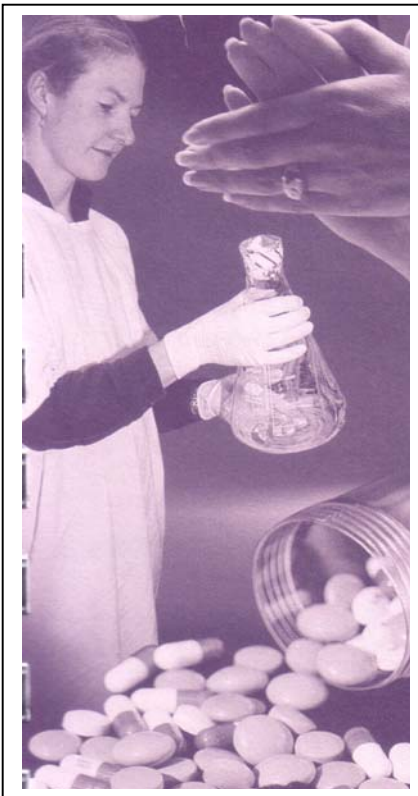
differenti specie di animali da laboratorio, almeno uno dei quali deve essere diverso dal topo o dal ratto (ovvero un non roditore).

2) **Tossicità subacuta e cronica:** nello studio della tossicità subacuta, il farmaco viene somministrato per un periodo compreso fra uno e tre mesi. Vengono studiati la dose tossica minima, la dose massima tollerata ed i fenomeni di tolleranza e accumulo della sostanza nei tessuti dell'animale. Lo studio della tossicità cronica prevede sperimentazioni della durata compresa fra tre e sei mesi o più.

3) Gli **studi sui processi riproduttivi** delle specie valutano la potenziale tossicità sulla fertilità, sulla gravidanza e sulla teratogenesi (lo sviluppo di difetti congeniti o mutazioni nella prole nata da genitori che assumono un particolare farmaco, per esempio il talidomide). La valutazione del potenziale effetto teratogeno e mutageno è più comunemente testata somministrando il farmaco per l'intera durata della vita dell'animale da laboratorio.

#### **Fase clinica ed obiettivi:**

La sperimentazione di nuovi farmaci nell'uomo è suddivisa in quattro fasi, ognuna delle quali ha diversi obiettivi e una diversa metodologia.



**Fase I:** si tratta del primo studio su esseri umani. In genere è condotto con un consenso informato (così come tutte le 4 fasi) in un gruppo comprendente da 20 a 50 volontari sani, con l'obiettivo principale di valutare dosaggio, sicurezza e intervalli di tolleranza.

**Fase II:** condotta su volontari affetti dalla malattia per la quale il farmaco è stato messo a punto. Il gruppo può variare da 200 a 500 volontari. Gli obiettivi perseguiti in questa fase sono la valutazione della dose selezionata, il comportamento del farmaco nei pazienti e l'efficacia del farmaco nel migliorare o curare la malattia. Questa fase ha inizio generalmente con studi internazionali condotti da molti centri sparsi in tutto il mondo a causa del grande numero di pazienti necessario per la sperimentazione e per l'esigenza di valutare il farmaco in razze e culture diverse.

**Fase III:** è il momento in cui i ricercatori si accingono a stabilire l'efficacia terapeutica e la sicurezza del nuovo farmaco, paragonandolo alle attuali terapie disponibili per la malattia. La fase III viene realizzata reclutando fino a 10.000 pazienti volontari in tutto il mondo mediante rigorosi criteri di selezione. Spesso i pazienti vengono collocati a caso ("randomizzati") in 2 o 3 bracci di terapia, ad esempio

uno con il nuovo farmaco, uno con un farmaco già esistente ed uno che utilizza un placebo, ossia una sostanza inerte, un “farmaco fasullo”.

---

***“...un follow-up molto rigoroso dei metodi usati per realizzare lo studio, in modo che i volontari non corrano rischi inutili”***

---

**Fase IV:** questi studi sono condotti dopo che il farmaco è stato approvato e messo in commercio, al fine di valutarne la sicurezza a lungo termine su vaste popolazioni.

L'intero programma di ricerca dei trial clinici prevede un follow-up molto rigoroso dei metodi usati per realizzare lo studio. In questo modo i volontari non corrono rischi inutili, sanno che è loro facoltà interrompere la partecipazione allo studio in qualsiasi momento e che i loro diritti e la loro privacy sono protetti. Inoltre un monitoraggio molto accurato dei risultati ottenuti sui pazienti garantisce l'affidabilità dei dati forniti dallo studio.

#### **Aspetti normativi**

Dato che il principale obiettivo dell'équipe che mette a punto una nuova molecola è quello di mettere in commercio il prodotto finale, il piano di ricerca dev'essere innanzitutto presentato agli enti normativi dei paesi dove si conducono questi studi e ottenere l'autorizzazione. Alla conclusione del progetto, i risultati devono essere convalidati affinché il prodotto sia approvato e registrato.

---

***“L'osservanza di questi criteri fornisce una pubblica garanzia sulla salvaguardia dei diritti, della sicurezza e del benessere della popolazione studiata oltre che sulla credibilità dei dati”.***

---

Come è stato detto precedentemente, gli studi con grandi gruppi (fase II e III) vengono condotti in diversi paesi, molti dei quali non dispongono di norme locali che disciplinano quest'attività. Ciò ha portato alla creazione e alla ratifica di rigorose linee-guida, in modo che i criteri di realizzazione siano gli stessi per tutti i paesi partecipanti. Per raggiungere questo risultato, nel 1996 si è riunito un gruppo di esperti rappresentanti di diversi enti normativi e aziende farmaceutiche. Adottando come linea di partenza i principi di Buona Pratica Clinica (GCP) dei paesi partecipanti, è stata istituita l'International Conference of Harmonisation (ICH).

---

***“...partecipazione obbligatoria di un comitato etico e l'uso del consenso informato”***

---

I paesi che hanno partecipato al primo incontro sono stati Stati Uniti, Giappone e diversi membri dell'Unione Europea (UE). Il documento stilato serve da guida per la gestione degli studi clinici e possiede criteri etici internazionali, con linee guida chiare per il disegno, la direzione, la registrazione e la presentazione degli studi di ricerca sull'uomo. L'osservanza

di questi criteri fornisce una pubblica garanzia sulla salvaguardia dei diritti, della sicurezza e del benessere della popolazione studiata oltre che sulla credibilità dei dati.

Fra i criteri è prevista, tra l'altro, la partecipazione obbligatoria di un comitato etico e l'uso del consenso informato (un documento con il quale ogni persona coinvolta viene informata circa le caratteristiche dello studio, compresi i possibili effetti nocivi, in modo che possa volontariamente scegliere se partecipare o no).

### **La ricerca clinica in America Latina**

Le caratteristiche particolari di questo continente hanno aumentato il livello e la qualità dell'attività di ricerca clinica negli ultimi anni. Alcune di queste caratteristiche sono:

- vaste popolazioni concentrate in poche città
- una popolazione che non ha avuto accesso a terapie
- elevato grado di adesione agli studi
- bassi costi per le aziende sponsorizzatrici.

Alcuni paesi hanno normative adeguate e in accordo con l'ICH, che facilitano l'organizzazione e la realizzazione degli studi clinici. Argentina, Brasile, Messico, Perù, Venezuela, Cile e Costa Rica sono alcuni dei paesi che partecipano attualmente a più studi.

La maggior parte degli studi condotti in questo continente non ha come obiettivo la registrazione del prodotto nei vari paesi, ma serve piuttosto ad aggiungere dati a quelli già raccolti dagli enti europei e nordamericani. Una volta ottenuta dal prodotto l'autorizzazione alla commercializzazione in queste nazioni, in accordo con le normative locali, esso può essere registrato e venduto nel rispettivo paese.

### **Esperienza Argentina**

In Argentina la norma 5330/97 dell'ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) stabilisce giuridicamente i metodi della ricerca clinica.

La norma è applicata dal 1997 ed è in sintonia con molti dei requisiti previsti dall'ICH.

---

***“...è l'unico ente in America Latina a compiere ispezioni nei centri di ricerca”***

---

L'esistenza di una legislazione in linea con gli standard internazionali ha notevolmente aumentato il numero di trial clinici condotti nel paese. Nel 1994 sono stati condotti 64 studi, mentre nel 2002 ne sono stati intrapresi quasi 200. Si è trattato per quasi il 95% dei casi di sperimentazioni cliniche di fase III, sponsorizzati principalmente da aziende farmaceutiche multinazionali.

Caratteristica peculiare dell'ANMAT è quella di essere l'unico ente in America Latina a compiere ispezioni nei centri di ricerca. Ciò significa che questo ente non valuta soltanto la fattibilità del progetto ma anche la sua effettiva realizzazione. Le ispezioni sono iniziate nel 1997 e finora ne sono state effettuate più di 200. I risultati dimostrano che la qualità degli studi è paragonabile a quella degli altri paesi che seguono le normative ICH.

*Dr. Omar Pivetta*

*Istituto di Genetica Medica*

*Argentina*

**Commenti editoriali:**

Alcune definizioni

1. La **farmacologia** è la scienza che studia la natura e le proprietà dei farmaci, in particolare le loro azioni.
2. La **tossicologia** è la scienza che studia la natura e l'effetto dei veleni, la loro individuazione e la cura dei loro effetti.
3. La **biotrasformazione** è il cambiamento di forma o struttura che il farmaco subisce dopo essere stato ingerito dal paziente.

Questo articolo è di particolare interesse per i lettori del bollettino di CFW poiché il rapido affermarsi delle sperimentazioni clinico-farmacologiche nei paesi in via di sviluppo potrà condurre alla scoperta di nuovi farmaci per la terapia della fibrosi cistica in tempi più brevi.