

Paolo Barbanti

LIUC - Università Cattaneo



Anno Accademico 2019 - 2020

Corso

Innovazione e sviluppo del prodotto

Introduzione alla sperimentazione clinica del farmaco

In che consiste la Sperimentazione Clinica dei farmaci?

Prima di poter essere messi in commercio tutti i nuovi farmaci devono superare una lunga fase di sperimentazione.

In generale si parla di sperimentazione clinica di un farmaco quando si vuole valutare l'efficacia /o la tollerabilità e/o la sicurezza di un trattamento farmacologico sull'uomo.

La sperimentazione clinica comporta un iter lungo e costoso, le cui diverse fasi sono descritte e stabilite dalla legge in modo da garantire procedure etiche e in grado di minimizzare i rischi per i pazienti.

Per indicare le sperimentazioni cliniche si usa spesso il termine inglese *clinical trials*, o *trials clinici*.

Dove avviene la sperimentazione clinica dei nuovi farmaci?

Le Sperimentazioni cliniche vengono in genere effettuate nelle strutture ospedaliere / universitarie pubbliche o private autorizzate.

L'azienda o l'istituzione che finanzia lo studio è detta promotore / sponsor. Gli sponsor degli studi clinici sono quasi sempre le aziende farmaceutiche, interessate a sviluppare nuovi farmaci in vista della loro commercializzazione. Per questo investono somme ingenti, dato che gli studi clinici sono sempre lunghi e costosi.

Una parte minore di studi clinici è invece finanziato da organismi di ricerca pubblici, questo tipo di entità ha assunto sempre maggior peso negli ultimi anni, più avanti vedremo quale ruolo essi potranno ricoprire.

Uno studio è detto multicentrico quando coinvolge più istituti o centri di ricerca.

Che cos'è uno studio clinico controllato?

Negli studi clinici controllati un gruppo di pazienti riceve il trattamento sperimentale, mentre un altro gruppo - il gruppo di "controllo" - riceve una terapia standard (ad esempio un farmaco già utilizzato per la stessa patologia), oppure (dove sia eticamente/clinicamente accettabile) un placebo, cioè una preparazione apparentemente identica a quella che si vuole testare ma che non contiene alcun principio attivo.

L'efficacia del nuovo farmaco viene così confrontata con quella della terapia standard o del placebo.

In uno studio controllato randomizzato (dall'inglese "*randomized*" - cioè scelti a caso) i pazienti sono assegnati a caso al gruppo sperimentale o a quello di controllo, invece di essere scelti in modo deliberato dai ricercatori.

Che cosa sono gli studi in cieco e in doppio cieco?

Uno studio randomizzato si dice in cieco (in inglese *blind*) quando i pazienti non sanno a quale gruppo sono stati assegnati.

Ovviamente prima di partecipare ad uno studio in cieco i pazienti devono essere messi al corrente della possibilità che non venga loro somministrato il farmaco sperimentale ma il placebo.

In uno studio in doppio cieco (*double blind* in inglese), né i pazienti né i medici sanno chi sta assumendo la cura sperimentale e chi il placebo. Le etichette dei farmaci e dei placebo portano dei codici, che vengono svelati solo alla fine dell'esperimento, o in caso di necessità.

In uno studio in doppio cieco l'efficacia della terapia farmacologica viene valutata facendo il confronto tra i dati ottenuti nei pazienti trattati con il farmaco e in pazienti trattati con il placebo.

Solo se c'è una differenza statisticamente significativa tra i due tipi di "trattamento" a favore del gruppo di pazienti che è stato trattato con il farmaco si può dire che quest'ultimo ha una efficacia terapeutica.

Quali sono le diverse fasi della sperimentazione clinica?

Non è sempre facile tracciare divisioni nette fra le diverse fasi della sperimentazione clinica, dato che a seconda del prodotto esaminato o della metodologia di studio alcune fasi si possono sovrapporre.

Tipicamente, la sperimentazione avviene in 4 fasi, al termine di ognuna di esse i risultati determineranno se il farmaco sarà adatto ad entrare nelle fasi successive o se invece la sperimentazione verrà interrotta.

Fase I

Studio preliminare sulla sicurezza e sulla modalità di azione

Lo scopo principale di questa prima fase non è quello di valutare l'efficacia del nuovo farmaco, ma quello di dare una prima valutazione sulla sua sicurezza e allo stesso tempo di

determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano (studio della cinetica): come viene assorbito, metabolizzato ed escreto.

Lo studio è effettuato in generale su un piccolo numero di volontari sani.

La fase I può anche servire ad evidenziare eventuali effetti indesiderati della sostanza in funzione del dosaggio.

Per passare alle fasi successive un farmaco deve dimostrare di non essere tossico, o perlomeno di avere una tossicità accettabile rispetto all'uso previsto.

Fase II Studi terapeutici pilota

Lo scopo principale è quello di **valutare l'efficacia del farmaco (ad un preciso dosaggio e con una definita posologia)** in un **ristretto numero di pazienti** affetti dalla malattia o dalla condizione clinica per la quale il farmaco è proposto.

Fase III Studi terapeutici su più larga scala

Se la fase II fornisce risultati incoraggianti la fase III **coinvolge un numero più ampio di pazienti** al fine di approfondire i dati di efficacia, di valutare il dosaggio più opportuno, di monitorare gli eventuali effetti collaterali **su un campione statisticamente più significativo**.

Per la maggior parte, gli studi di fase III sono di tipo randomizzato e in doppio cieco (v. sotto) e la loro durata è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione stessa si pone. Durante questa fase viene sempre controllata con molta attenzione la tollerabilità (insorgenza di effetti indesiderati e/o collaterali) del farmaco.

I farmaci che passano con successo la fase III della sperimentazione **ottengono l'autorizzazione per la commercializzazione**.

Fase IV Dopo la commercializzazione

Anche quando un farmaco viene venduto ed utilizzato da migliaia di persone in uno o più paesi gli studi clinici continuano con la fase IV.

Gli studi di fase IV sono volti a confermare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine del farmaco, su un ampio numero di pazienti.

I dati che si ottengono sono statisticamente importanti, dato che coinvolgono un gran numero di utilizzatori, spesso diversi per età, razza, sesso ecc...

Infatti, anche quando il farmaco raggiunge finalmente gli scaffali della farmacia, la sua avventura non è ancora finita. Gli *effetti collaterali*, le *reazioni* (o *event*) avverse e l'*efficacia* del nuovo medicinale: sono questi gli aspetti su cui si concentra la **farmacovigilanza** una volta che il farmaco viene immesso sul mercato.

La farmacovigilanza nasce dall'esigenza di ampliare il raggio di controllo dell'efficacia di un farmaco: le sperimentazioni cliniche delle fasi precedenti, infatti, vengono eseguite su gruppi selezionati di persone e quindi, nel momento in cui il nuovo medicinale viene somministrato alla popolazione generale, potrebbero manifestarsi alcuni effetti indesiderati non ancora riscontrati. La farmacovigilanza è, dunque, una fase di monitoraggio.

Il termine è stato introdotto intorno alla metà degli anni settanta da un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi e sono stati necessari 15 anni perché la farmacovigilanza fosse accettata e praticata dalla comunità medica mondiale.

Sono quattro gli obiettivi di questa fase:

- riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse del farmaco;
- migliorare e allargare le informazioni su quelle sospette o già note;
- valutare i vantaggi di un farmaco rispetto ad altri;
- comunicare tali informazioni in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Il problema principale è dunque quello di riconoscere il nesso tra somministrazione del nuovo farmaco e reazione avversa osservata. L'obiettivo è di fornire al più presto il cosiddetto segnale precoce (allarme).

In pratica, un disturbo osservato su un singolo paziente innesca una serie di eventi che all'inizio portano a formulare un'ipotesi e, dopo aver valutato i dati, a tentare di spiegare il fenomeno.

Per esempio, se un farmaco utilizzato in caso di episodi di febbre - cosiddetto antipiretico provoca reazioni allergiche su alcuni pazienti, si analizzano i dati di tutti coloro che hanno assunto lo stesso composto e si cerca di dare una interpretazione del fenomeno (per esempio interazione con altri farmaci, ipersensibilità individuale).

I segnali di farmacovigilanza hanno permesso anche di identificare nuove indicazioni per i farmaci già in commercio. La lidocaina, per esempio, fu commercializzata come anestetico locale, ma quando venne somministrata a un numero elevato di persone si scoprì che poteva essere usata anche per curare alcuni tipi di aritmie cardiache.

La segnalazione spontanea è l'approccio indubbiamente più importante per individuare le reazioni avverse.

Esistono due tipologie di segnalazione spontanea:

- La *segnalazione aneddotica* rappresenta la comunicazione di un evento avverso a una rivista specializzata da parte di un medico. Di solito, sono necessari alcuni rapporti che segnalano lo stesso tipo di disturbo per generare un segnale. Più la reazione avversa è grave (morte, pericolo di vita), meno segnalazioni sono

necessarie per innescare il segnale d'allarme. La storia della farmacovigilanza è ricca di esempi in cui un solo caso ha generato un segnale d'allarme, come è successo per la focomelia da talidomide e per l'epatite da alotano.

- La *segnalazione volontaria/organizzata* riguarda invece quelle reazioni avverse che, per la loro rarità, non sono riscontrabili nelle sperimentazioni cliniche. Per tentare di risolvere questo problema, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha avviato, nel 1968, un programma di monitoraggio che vede la partecipazione di oltre 60 Nazioni, fra cui, dal 1975, anche l'Italia. È un sistema di segnalazione volontaria, ma organizzata. In pratica viene chiesto a tutti i medici di compilare una scheda ogni qualvolta essi osservano un evento clinico sospetto. La scheda viene fornita in Italia dal Ministero della Salute e, una volta compilata, deve essere inviata al più presto al Servizio farmaceutico dell'Azienda Sanitaria Locale e dell'Azienda Ospedaliera di competenza, che a loro volta la inviano al Servizio farmaceutico del Ministero della Salute.

Ciascun centro nazionale di farmacovigilanza, a sua volta, invia le proprie segnalazioni al centro internazionale che opera in seno all'OMS: il *WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring* di Uppsala, in Svezia, dove si trova un database internazionale delle reazioni avverse ai farmaci.

La differenza tra questo metodo di segnalazione e il precedente risiede nel fatto che, nel compilare la scheda, il medico non deve domandarsi se la reazione può essere o meno dovuta al farmaco, poiché il sistema è stato creato per integrare le diverse segnalazioni e generare allarmi dalla valutazione di più rapporti provenienti da fonti differenti.

In particolare, i medici, sia di famiglia sia ospedalieri, devono prestare particolare attenzione nel caso di:

- farmaci che sono stati introdotti da poco sul mercato: in questo caso bisognerebbe riportare qualsiasi evento indesiderato, anche quello che sembra più banale
- reazioni gravi: con tale termine debbono intendersi le reazioni che sono fatali, che mettono in pericolo la vita del paziente, che determinano disabilità o che prolungano l'ospedalizzazione
- sospetti effetti ritardati dei farmaci
- anomalie congenite
- sospette reazioni a tutti i vaccini
- sospette reazioni avverse nella popolazione anziana

A causa delle limitazioni del sistema della segnalazione spontanea, talvolta vengono utilizzati altri metodi di sorveglianza.

Quali sono le autorità che vigilano sui Trials Clinici?

La sperimentazione clinica è posta sotto il controllo delle autorità sanitarie pubbliche (Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Sanità, Comitati Etici regionali, Comitati Etici locali) e regolamentata da leggi precise. Per quanto riguarda i paesi dell'UE, dal 1995 esiste una struttura centralizzata (EMA), con sede a Londra, che ha lo scopo di coordinare e armonizzare le procedure in tutti i paesi dell'Unione Europea. Il suo compito principale è di

tutelare e promuovere la sanità pubblica e la salute degli animali mediante la valutazione ed il controllo dei medicinali per uso umano e veterinario. L'EMA è responsabile della valutazione scientifica delle domande finalizzate ad ottenere l'autorizzazione europea di immissione in commercio per i medicinali (procedura centralizzata). Nell'ambito della procedura centralizzata, le aziende presentano all'EMA un'unica domanda di autorizzazione all'immissione. Tutti i prodotti medicinali per uso umano e per uso animale derivanti dalle biotecnologie e da altri processi tecnologici di avanguardia devono essere approvati mediante la procedura centralizzata. Lo stesso vale per tutti i medicinali per uso umano destinati al trattamento delle infezioni da Hiv/Aids, del cancro, del diabete o delle malattie neurodegenerative e per tutti i medicinali "orfani" destinati al trattamento di malattie rare. Analogamente, la procedura centralizzata si applica anche a tutti i medicinali per uso veterinario destinati al miglioramento della resa mediante l'accelerazione della crescita degli animali trattati o l'incremento dei prodotti derivati dagli stessi. Per i prodotti medicinali che non rientrano in nessuna delle summenzionate categorie, le società possono presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante la procedura centralizzata all'EMA, purché il prodotto medicinale in questione rappresenti un'innovazione terapeutica, scientifica o tecnica significativa oppure sia, sotto qualsiasi altro profilo, nell'interesse della salute dei pazienti o degli animali.

La sicurezza dei medicinali viene controllata costantemente dall'Agenzia tramite una rete di farmacovigilanza. Nel caso in cui vengano riferite reazioni negative che modifichino il rapporto rischi/benefici di un medicinale, l'EMA prende i dovuti provvedimenti. In relazione ai medicinali per uso veterinario, l'Agenzia ha il compito di fissare i limiti di sicurezza dei residui di medicinali negli alimenti di origine animale. Nel 2001 è stato istituito il comitato per i medicinali orfani (COMP) che esamina le domande di assegnazione della qualifica inoltrate da persone o ditte che intendono sviluppare medicinali per malattie rare ("farmaci orfani"). Il comitato per i medicinali a base di erbe (HMPC) è stato istituito nel 2004 e fornisce pareri scientifici sui medicinali tradizionali a base di erbe.

Negli Stati Uniti l'autorità competente è la FDA (*Food and Drug Administration*).

Quali sono le autorizzazioni necessarie per la sperimentazione clinica?

In Italia gli organismi coinvolti nel processo di autorizzazione di una sperimentazione clinica sono Il Ministero della Sanità, l'Istituto Superiore di Sanità e i Comitati Etici.

I Comitati Etici sono commissioni autonome di esperti che vengono istituite all'interno di Ospedali e centri di ricerca, iscritte in un apposito registro del Ministero della Sanità. Il loro scopo è quello di esprimere un parere sullo studio proposto analizzando i seguenti aspetti:

- *Validità del protocollo*
- *Idoneità degli sperimentatori, della struttura e dei metodi*
- *Privacy (Consenso informato, accesso alle informazioni sanitarie sui soggetti coinvolti, trasmissione delle informazioni medico/cliniche raccolte, raccolta e inserimento informazioni)*

- *Assicurazione (responsabilità civile degli Sperimentatori e dei Promotori)*
- *Proprietà dei dati (protocollo e dati clinici)*
- *Parere su contratto e pagamenti*

Il protocollo è il documento che descrive l'obiettivo, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio.

La composizione dei Comitati Etici è molto eterogenea dato che essi comprendono esperti e personale con background ed esperienze professionali differenti tra loro, ad es, al loro interno possiamo trovare :

- *Clinico*
- *Farmacista*
- *Esperto in materia giuridica*
- *Volontario ospedaliero*
- *Direttore Sanitario*
- *Medico di Medicina Generale*
- *Infermiere*
- *Farmacologo*
- *Biostatistico*
- *Bioeticista*
- *Medico Legale*
- *Amministrativo*
- *Teologo / Religioso*

I Promotori (ad es azienda farmaceutica, IRCCS, Università, istituzione di ricerca o fondazione medica, charity/no profit per la ricerca...) sono quelle strutture che si occupano di progettare, proporre, avviare, gestire e finanziare una sperimentazione clinica. Può essere un solo soggetto o un pool di entità differenti.

Gli Sperimentatori sono i responsabili della realizzazione, esecuzione e conduzione dello studio e, se promotori, sono i proprietari dei risultati e legittimati a pubblicare i risultati.

Ogni commissione può autorizzare la sperimentazione all'interno del proprio ospedale, istituto, IRCCS o centro di ricerca.

Il Decreto Legge del Luglio 1997 regola l'istituzione dei Comitati Etici e le linee guida per l'esecuzione dei trials clinici.

La prima autorizzazione, indispensabile per iniziare la sperimentazione, è il cosiddetto Giudizio di Notorietà. Il Giudizio di Notorietà esprime parere relativamente all'utilizzo di un principio attivo (dose, formulazione, frequenza) in una certa patologia o condizione clinica.

Il Giudizio di Notorietà è necessario per tutti gli studi clinici dalla fase I alla fase III.

In particolare il Giudizio di Notorietà per gli studi di fase II, III e IV deve essere richiesto ai Comitati Etici autorizzati, mentre per la fase I (prima somministrazione del farmaco nell'uomo) deve essere richiesto all'Istituto Superiore di Sanità

Una volta ottenuto il Giudizio di Notorietà, bisogna ottenere sempre l'approvazione del

Protocollo di studio da parte di tutti i Comitati Etici dei centri partecipanti alla sperimentazione.

Chi autorizza l'immissione sul mercato di nuovi farmaci?

Gli enti che in Italia autorizzano la commercializzazione di un farmaco sono rispettivamente il Ministero della Sanità. Le procedure di registrazione si diversificano secondo il tipo di prodotto e del mercato in cui si vuole immettere il nuovo farmaco.

Nel 2003 è stata costituita l'AIFA (Agenzia italiana del farmaco), Legge 24-11-2003, n.326, sottoposta alle funzioni di indirizzo del Ministero della salute e alla vigilanza del Ministero della salute e del Ministero dell'economia e delle finanze. L'Agenzia è dotata di personalità giuridica di diritto pubblico e di autonomia organizzativa, patrimoniale, finanziaria e gestionale.

Le competenze dell'AIFA sono le seguenti:

- *Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali per uso umano*
- *Ispezione delle officine di produzione*
- *Farmacovigilanza*
- *Sperimentazione clinica*
- *Informazione sul corretto uso dei farmaci*
- *Promozione della ricerca*
- *Governo della spesa farmaceutica*

In particolare all'Agenzia, nel rispetto degli accordi tra Stato e regioni relativi al tetto programmato di spesa farmaceutica ed alla relativa variazione annua percentuale, all'AIFA è affidato il compito di:

- promuovere la definizione di liste omogenee per l'erogazione e di linee guida per la terapia *farmacologica* anche per i farmaci a distribuzione diretta, per quelli impiegati nelle varie forme di assistenza distrettuale e residenziale nonché per quelli utilizzati nel corso di ricoveri ospedalieri;
- monitorare, avvalendosi dell'Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OSMED), in collaborazione con le regioni e le province autonome, il consumo e la spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera a carico del SSN e i consumi e la spesa farmaceutica a carico del cittadino. *I dati del monitoraggio sono comunicati mensilmente al Ministero dell' Economia e delle Finanze*
- provvedere entro il 30 settembre di ogni anno, o semestralmente nel caso di sfondamenti del tetto di spesa, a redigere l'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale, sulla base dei criteri di costo *e di efficacia* in modo da assicurare, su base annua, il rispetto dei livelli di spesa programmata nei vigenti documenti contabili di finanza pubblica
- prevedere, nel caso di immissione di nuovi farmaci comportanti un vantaggio terapeutico aggiuntivo, una specifica valutazione di costo-efficacia, assumendo come termini di confronto il prezzo di riferimento per la relativa categoria terapeutica omogenea e il costo giornaliero comparativo nell'ambito di farmaci con le stesse indicazioni terapeutiche

L'AIFA quindi comprende

- L'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali
- L'Osservatorio sulle sperimentazioni
- L'Osservatorio sulle reazioni avverse
- La Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica per la valutazione dei farmaci
- Il Comitato prezzi e rimborso
- Il Centro di collegamento Agenzia -Regioni
- La Commissione per la promozione della Ricerca e Sviluppo
-

I controlli nelle procedure e la sicurezza dei farmaci *Le GxP e la loro applicazione nel settore farmaceutico*

Il termine GxP serve ad indicare genericamente l'insieme delle "buone pratiche" originate nel settore farmaceutico e deriva dall'inglese Good Practices, con la lettera centrale che denota di volta in volta la disciplina di applicazione. Lo scopo di questa serie di linee guida è di assicurare la sicurezza, il rigore nel recepimento e nell'esecuzione delle procedure ed il corretto impiego dei prodotti. L'applicazione delle GxP non è limitata al solo settore farmaceutico ma si estende ad altri settori come l'alimentare, i *medical devices* (dispositivi medici) e i cosmetici.

Le GxP (buone pratiche) seguono tutto l'iter di sviluppo ed immissione sul mercato, regolamentandone le fasi:

- GLP: *Good Laboratory Practice* (laboratorio)
- GCP: *Good Clinical Practice* (sperimentazione clinica)
- GMP: *Good Manufacturing Practice* (produzione)

In particolare

Le GLP si occupano di tutto il processo di organizzazione e condizioni in cui gli studi di laboratorio vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati, resi noti, al fine di ottenere dati sperimentali di buona qualità. I principi delle GLP riguardano:

- *dimensioni, costruzione, ubicazione del centro di saggio, i compiti e le responsabilità del personale (direttivo ed operativo)*
- *apparecchiature, materiali, reagenti*
- *sistemi di saggio (chimici-fisici-biologici)*
- *sostanze in esame e di riferimento*
- *Standard Operating Procedures*
- *programma, esecuzione, risultati dello studio*
- *archiviazione e consultazione dei dati sperimentale e dei materiali*

Se tutto è conforme alle norma, si ottiene la certificazione di conformità alle GLP da parte del Ministero della Sanità

Con le GCP si ha recepimento di linee guida EMEA ed ICH. Gli studi clinici seguono le procedure appena descritte nella parte alla sperimentazione clinica, inoltre devono essere seguiti criteri molto severi riguardanti la programmazione, esecuzione e relazione degli studi clinici, al fine di ottenere

pubblica garanzia di attendibilità dei dati sperimentali, e di protezione di diritti, integrità e confidenzialità dei soggetti

I principi delle GCP riguardano:

- salvaguardia dei soggetti, consultazione dei comitati etici, valore del consenso informato
- responsabilità di sponsor, monitor, sperimentatore
- biostatistica (disegno sperimentale, inclusione ed esclusione dei soggetti, randomizzazione, *blinding*)
- gestione ed archiviazione dei dati, Case Report Form, servizio di *Quality Assurance*, finanziamento degli studi
- classificazione degli studi clinici in 4 fasi

Le GMP si occupano invece degli aspetti relativi alla produzione del farmaco e riguardano i seguenti aspetti:

- **Qualità:** Insieme di proprietà e caratteristiche di un prodotto o di un servizio, che conferiscono la capacità di soddisfare esigenze espresse od implicite
- **Assicurazione della Qualità:** Complesso delle misure atte a garantire che i medicinali abbiano la qualità richiesta per l'impiego cui sono destinati
- **GMP:** Sezione della assicurazione della qualità volta a garantire che i farmaci (ad es.) siano costantemente prodotti e controllati in modo da soddisfare gli standard di qualità indicati nell'AIC (autorizzazione immissione in commercio)
- **Controllo di qualità:** Sezione delle GMP che riguarda le specifiche, il campionamento, l'esecuzione delle prove, le procedure di documentazione e l'approvazione di materiali e medicinali
- **Convalida:** Azione consistente nel provare che una procedura un processo, un attrezzatura, un materiale, un attività un sistema produca realmente i risultati specificati.

Le GxP hanno quindi lo scopo di assicurare che la qualità del prodotto sia garantita in modo costante e continuativo per tutta la sua vita. Oltre agli aspetti principali delle GxP è possibile avere informazioni sulla tracciabilità, cioè la capacità di ricostruire la storia dello sviluppo e della produzione del prodotto, e alla responsabilità, cioè la capacità di individuare il lotto di produzione e chi ha contribuito allo sviluppo e fabbricazione del prodotto e quando.