



**PROCESSO DI SCOPERTA E SVILUPPO
CLINICO DI UN FARMACO
FASI DI SVILUPPO CLINICO - DALLA
FASE 1 ALLA FASE 4**

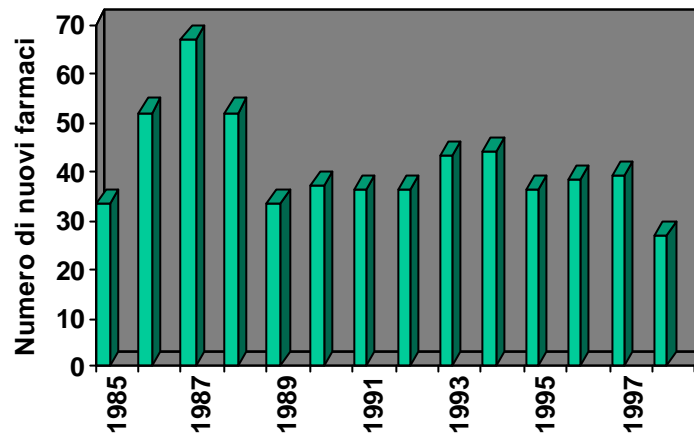
Mariapia Vairetti

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Sezione di
Farmacologia e Tossicologia Cellulare e Molecolare - Università di
Pavia.

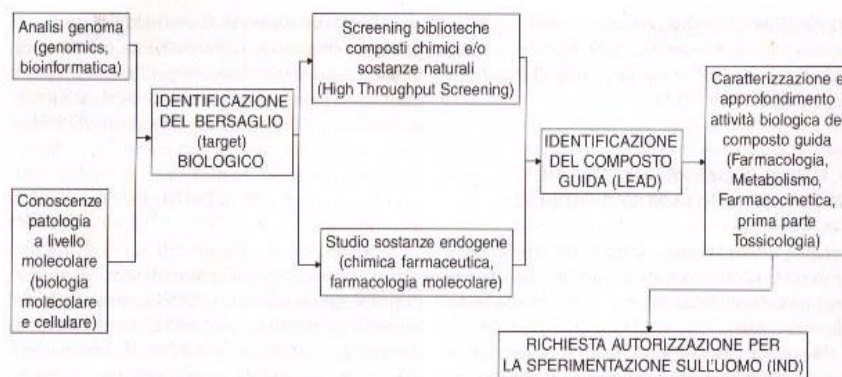
Origine dei farmaci

- Prodotti di sintesi chimica
- Prodotti ottenuti dalla natura
 - Prodotti ottenuti con le biotecnologie
 - Farmaci e geni

Nuovi farmaci introdotti a livello mondiale



Tappe nella ricerca dei farmaci

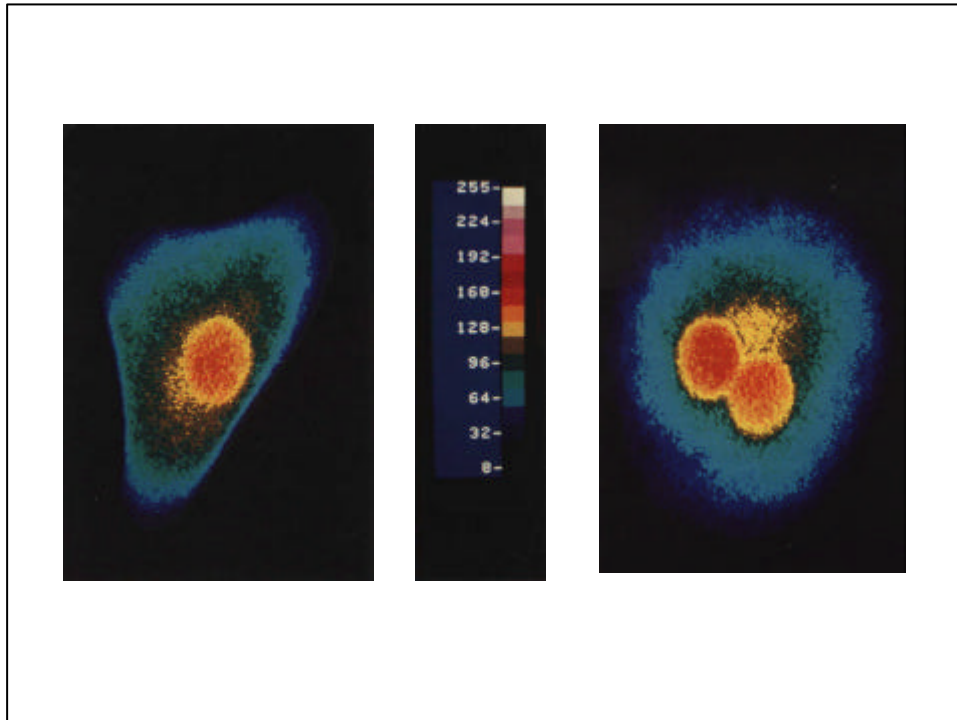


Obiettivi della ricerca Preclinica

- Individuazione della molecola dotata di attività farmacologica
- Valutazione delle caratteristiche (stabilità, durata d'azione)
- Individuazione della formulazione per una o più vie di somministrazione
- Valutazione della sicurezza

Modelli animali

- Riprodurre *in vitro* e *in vivo* le caratteristiche della malattia.
- Compromesso tra semplicità, predittività e costi.
- Novità: animali transgenici e knockout.
- Normativa: D. Lgs.116 del 27 gennaio 1992.



Indagine preclinica tossicologia

- Definire la minima dose che produce effetti tossici e la massima che non induce alcun effetto.
- Definire la relazione tra dose terapeutica e dose tossica.
- Individuare se e quale struttura, cellulare, organo o sistema sia il bersaglio della tossicità.
- Definire le caratteristiche dell'effetto tossico della molecola o dei suoi metaboliti
- Stabilire la reversibilità o meno degli effetti tossici

Norme di Buona Pratica di Laboratorio (GLP)

- Specifica i requisiti tecnici ed i controlli, interni ed esterni, nella sperimentazione tossicologica:
 - organizzazione e personale dei laboratori
 - strutture dei laboratori e adeguatezza degli strumenti
 - presenza di procedure operative standards (POS)
 - qualità e controllo dei composti da testare
 - metodi di comunicazione ed archiviazione dei risultati.

Valutazione tossicologica

- Tossicità per singola somministrazione (acuta).
- Tossicità per somministrazione ripetuta (subacuta, subcronica , cronica).
- Tossicità della riproduzione.
- Mutagenesi.
- Cancerogenesi.

European Journal of Pharmacology 367, 1999, 67–72

Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline.

Mariapia Vairetti, Fausto Feletti, Angelo Battaglia, Franco Pamparana, Pier Luigi Canonico, Plinio Richelmi, Francantonio Berte.

*Institute of Pharmacology II, University of Pavia, Piazza Botta 10, 27100 Pavia, Italy
Department of Internal Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy
Farmacia and Upjohn, Milan, Italy*

European Journal of Pharmacology 453, 2002, 69-73

Antioxidant properties of MDL and MMDL, two nicergoline metabolites, during chronic administration of haloperidol

Mariapia Vairetti, Angelo Battaglia, Nicola Carfagna, Pier Luigi Canonico, Francantonio Berte, Plinio Richelmi

*Department of Internal Medicine, University of Pavia, Piazza Botta 10, 27100, Pavia, Italy
Department DISCAFF, University of East Piemonte, Novara, Italy University of Insubria, Varese, Italy
Farmacia and Upjohn, Milan, Italy*

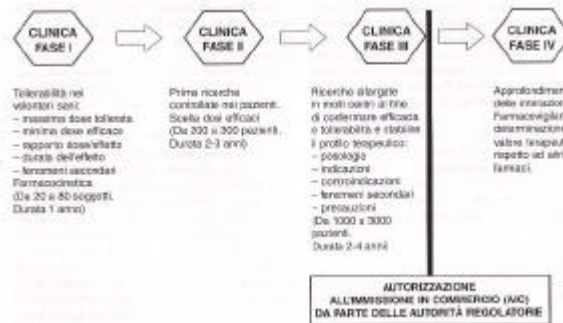
Hepatology 2000 Mar;31(3):649-55

**Selective Blockade of mGlu5 Metabotropic Glutamate Receptors
Protects Rat Hepatocytes Against Hypoxic Damage**

MARIANNA STORTO, UGO DE GRAZIA, THOMAS KNOPFEL, PIER LUIGI CANONICO,
AGATA COPANI, PLINIO RICHELMI, FERDINANDO NICOLETTI AND MARIAPIA VAIRETTI

Bellometti S Galzigna L., Gregotti C, Richelmi P., Bertè F.
Both serum receptors of tumor necrosis factor are influenced by
mud pack treatment in osteoarthrotic patients.
Int J Tissue React. 2002;24(2):57-64.

, Poletto S., Gregotti C, Richelmi P., Bertè F.
Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and
glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients.
Int J Clin Pharmacol Res. 2000;20(3-4):69-80.



La Fase I:

Definizione univoca in base alla legislazione internazionale:

- ? Prima somministrazione sull'uomo (tollerabilità).
- ? Farmacocinetica e farmacodinamica correlate alle dosi somministrate.
- ? Studi di metabolismo e correlazione con i dati rilevati sull'animale.

La Fase I:

- ? Fase conoscitiva e **NON terapeutica** che ha come scopo generale quello di acquisire informazioni su come la nuova sostanza si comporta nell'organismo e di verificare la predittività dei dati preclinici.
- ? “ La sperimentazione di Fase I comprende un insieme di studi sul volontario sano o ammalato, che riguarda la determinazione del profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico di un farmaco.” (*D. M. 21 settembre 2001*)

La Fase I:

Gli obiettivi:

- A)** Valutazione del profilo di tollerabilità.
- B)** Definizione del profilo farmacocinetico:
 - ? C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2},
 - ? volume apparente di distribuzione
 - ? % di farmaco legato alle proteine plasmatiche
 - ? clearance
 - ? destino metabolico.
- C)** Studio sull'attività farmacodinamica.

La Fase I:

Gli studi fase I prevedono l'impiego di volontario:

- *Disegno sperimentale.* "entro soggetti"
- *Reclutamento del volontario sano*
- *Compenso del volontario sano*
- *Informazione del volontario sano*
- *Consenso informato*

La Fase I:

Quando NON è possibile utilizzare il volontario sano:

- ? farmaci antitumorali
- ? farmaci antivirali (AIDS)
- ? farmaci con alto potenziale immunosoppressore
- ? farmaci con elevata potenzialità terapeutica, per malattie intrattabili con tossicità a livello animale.

La Fase II:

E' la prima fase della sperimentazione clinica nella quale l'attività del farmaco viene saggiata in pazienti:

Gli obiettivi:

- ? Sicurezza del Farmaco
- ? Attività ed efficacia nelle malattie o nelle condizioni cliniche per le quali si suppone il prodotto sia efficace
- ? Messa a punto dello schema posologico per ottenere il miglior risultato terapeutico

Si divide in due parti:

- ? Fase IIa (studi pilota)
- ? Fase IIb (studi di tipo controllato).

La Fase IIa: studio pilota.

Gli obiettivi:

- Studio dei rapporti tra dose somministrata e risposta ottenuta
 - Tipi di pazienti che rispondono al trattamento
 - Frequenza di dosaggio ideale
 - Sicurezza di impiego
- Efficacia del preparato per ciascuna patologia

La Fase IIb: Studi di tipo controllato: confronto con placebo o con farmaco di riferimento.

L'obiettivo:

- Prima dimostrazione dell'efficacia del farmaco.

La Fase II:

Al termine della Fase II **si delineano:**

- ? Condizioni ottimali di prescrizione del Farmaco (posologia, durata del trattamento, ecc.)
- ? Efficacia terapeutica
- ? Eventi avversi

Al termine della Fase II **si approfondiscono:**

- ? Biodisponibilità
 - ? Metabolismo
- in categorie speciali di pazienti.

Questa fase permette la pianificazione delle fasi successive con studi più estesi. E' una **fase critica** sui cui risultati si basa la decisione se proseguire o no nello sviluppo.

La Fase II:

Disegno sperimentale:

- ? Generalmente “tra soggetti”
- ? Talvolta “entro soggetti” (Fase IIa)
- ? In doppia cecità (Fase IIb)

- **Numero di soggetti limitato, di solito popolazione ristretta di pazienti (es. pazienti senza complicazioni e non in trattamento con altri farmaci).**

La Fase III:

- Periodo di sviluppo del prodotto fino al momento in cui il farmaco viene immesso sul mercato.
- Numero di pazienti variabile

Obiettivi:

- Sicurezza ed efficacia in una popolazione il più possibile simile a quella a cui verrà somministrato il farmaco già in commercio
- Anticipare l'impatto del farmaco nella “routine” clinica

La Fase III:

- Coinvolgimento di centri di eccellenza della patologia
- Tipo e durata della sperimentazione varia
- Individuazioni delle interazioni che inducono un aumento o una diminuzione dell'attività del farmaco e possono essere responsabili delle reazioni avverse.
- Garantire la sicurezza di impiego
- I dati ottenuti dettano le avvertenze e le precauzioni d'uso contenute nel foglietto illustrativo

La Fase IV:

- Uso di farmaci di cui si è già attenuata l'autorizzazione di utilizzo
- Approfondire il reale valore terapeutico e l'impiego ottimale.
- Limiti degli studi precedenti: numero dei pazienti, durata della terapia relativamente breve, coinvolgimento di pazienti selezionati.

La Fase IV:

Scopo:

- Estendere ed approfondire le conoscenze sull'efficacia e soprattutto sulla sicurezza
 - Popolazione più ampia
 - Effetti a lungo termine
 - Vantaggi e svantaggi rispetto ad altri trattamenti
 - Reazioni avverse poco frequenti
 - Interazione farmacologiche
 - Nuove possibili indicazioni

Norme di Buona Pratica Clinica (GCP):

- Lo standard in base al quale gli studi clinici sono programmati, eseguiti e relazionati in modo che vi sia pubblica garanzia d'attendibilità dei dati e di protezione dei diritti e dell'integrità dei soggetti.
- Questi principi sono pertinenti a tutte le quattro fasi della ricerca clinica con medicinali, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, e riguardano tutti coloro che intraprendono studi di tipo sperimentale su soggetti umani.

Il disegno sperimentale:

- ? Qualsiasi ricerca clinica deve considerarsi un esperimento scientifico: si parte dalla formulazione di un'ipotesi seguita dall'allestimento di un piano sperimentale idoneo a saggiarla.
- ? Fine ultimo è minimizzare gli errori sistematici e individuare gli strumenti per "controllare" i fattori di variabilità NON legati al farmaco (selezione dei pazienti, assegnazione casuale dei trattamenti, il controllo, doppia cecità).

Svolgimento dello studio clinico:

- ? Stesura del protocollo
- ? Approvazione delle autorità sanitarie e del Comitato Etico
- ? Selezione del centro o dei centri
- ? Reclutamento dei pazienti
- ? Applicazione dei trattamenti
- ? Raccolta dei dati
- ? Chiusura dello studio.

Il protocollo:

- ? E' un documento formale che rappresenta lo strumento di riferimento nella conduzione di ogni ricerca.
- ? Riporta e definisce tutti gli aspetti di uno studio da quelli prettamente scientifici, a quelli etici, a quelli operativi a quelli burocratici.
- ? Elenco dettagliato delle istruzioni per programmare l'esecuzione dello studio e conducano alla verifica, senza ambiguità, dell'ipotesi.
- ? Fa riferimento agli aspetti etici e normativi in base alle norme di Buona Pratica Clinica.

Il Comitato Etico:

Cos'è:

- E' un organismo indipendente, istituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e il benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Le sue decisioni avranno come riferimento etico la dichiarazione di Helsinki e le raccomandazioni del comitato Nazionale di bioetica e come riferimento clinico le norme di Buona Pratica Clinica.

Istituzione:

- Istituito dall'organo di amministrazione delle strutture sanitarie che intendono eseguire sperimentazioni dei medicinali.

Il Comitato etico:

Composizione (D.M. 18 marzo 1998):

- ? Due clinici
- ? Un biostatistico
- ? Un farmacologo
- ? Un farmacista del servizio farmaceutico della istituzione
- ? Il direttore sanitario e il direttore scientifico
- ? Un esperto di materia giuridica
- Gli altri componenti avranno qualifiche e competenze nei seguenti ambiti
 - Medicina generale e territoriale
 - Bioetica
 - Infermieristico
 - Volontariato per l'assistenza e/o associazionismo di tutela dei pazienti.

Il Comitato etico:

L'obiettivo:

- Stabilire se i rischi e gli inconvenienti legati ad uno studio sono giustificati con i prevedibili benefici per i soggetti coinvolti.

Valuta:

- ? Adeguatezza del protocollo
- ? Materiale e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il *consenso informato* da parte sei soggetti.
- ? Idoneità dello Sperimentatore.
- ? Condizioni di risarcimento nel caso di danni ad un soggetto.
- ? Entità ed adeguatezza della remunerazione del Centro e dell'indennizzo del volontario sano.

Lo Sperimentatore:

Figura centrale e determinante per il corretto svolgimento di uno studio clinico.

- ? Secondo le norme di Buona Pratica Clinica: “una o più persone responsabili dell’attuazione pratica dello studio e dell’integrità, salute e benessere dei soggetti nel corso dello studio”.
- ? Deve accettare e firmare il protocollo con lo Sponsor e confermare per iscritto di avere letto, capito e di voler operare in accordo con il protocollo e con le GCP accettando la supervisione del Monitor e le procedure di controllo e concordare con lo Sponsor i criteri di pubblicazione.
- ? Deve raccogliere, registrare e riportare i dati correttamente e trasmetterli allo Sponsor. Deve accettare e sottoscrivere il rapporto finale dello studio.

L'ARCHIVIO DELLO SPERIMENTATORE

Tutti i documenti generati nel corso di una sperimentazione clinica devono essere conservati in appositi archivi costituiti presso la sede sperimentale e presso lo Sponsor:

Prima dello studio:

- Protocollo in versione definitiva ed eventuali emendamenti
- Investigator's Brochure
- Autorizzazione Ministeriale
- Lettera di approvazione del Comitato Etico
- Autorizzazione della Direzione Sanitaria e/o Amministrativa
- Valori normali degli esami di laboratorio
- Corrispondenza

L'ARCHIVIO DELLO SPERIMENTATORE

Durante la sperimentazione:

- Controcampioni dei farmaci in studio con certificati d'analisi
- Moduli per la contabilità del farmaco
- Schede raccolta dati
- Codici di randomizzazione dei pazienti
- documentazione sugli Eventi avversi

Fine dello studio

- Obbligo di mantenere per un periodo non inferiore ai 15 anni il codice di identificazione dei pazienti
- Possibile richiesta da parte dell'azienda di conservare i documenti nell'archivio dello sperimentatore

Il Monitor:

Rappresenta il principale tramite di comunicazione tra Sponsor e Sperimentatore.

- ? Secondo le norme di Buona Pratica Clinica: "deve avere qualifiche ed esperienza per una competente revisione di quel particolare studio".
- ? Viene *nominato* dallo Sponsor o dall'Organizzazione per la conduzione di ricerche cliniche (CRO) allo scopo di monitorare e riferire sullo stato di avanzamento dello studio e per verificarne i dati.
- ? *Attività principale*: visitare lo Sperimentatore presso il centro di ricerca ed assisterlo prima, durante e dopo lo svolgimento dello studio, verificando che il suo operato sia in accordo con le norme di Buona Pratica Clinica, garantendo un tramite di comunicazione con lo Sponsor e controllando la qualità dei dati.

Lo Sponsor:

Allegato 1 al D.M. 27 aprile 1992.

- “Persona o organizzazione che si assume la responsabilità di intraprendere, gestire e/o finanziare uno studio clinico”.

Investigator meeting:

- E' una riunione che vede coinvolti tutti i partecipanti ad una sperimentazione. A seconda della fase dello studio, lo scopo e gli obiettivi dell'investigator meeting sono diversi:
 - ? Fase di impostazione dello studio (corretta preparazione)
 - ? Fase di svolgimento dello studio
 - ? Fase di conclusione dello studio.

Eventi avversi

- **Qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante in una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento.**
- *Un evento avverso può quindi essere un qualsiasi segno (compreso un risultato anomalo di laboratorio), sfavorevole o non voluto, sintomo oppure una malattia associata all'impiego del prodotto medicinale (in sperimentazione) per coincidenza temporale, sia essa correlata o meno al prodotto medicinale (in sperimentazione).*

La scheda raccolta dati (Case report Form):

Rappresenta il documento in cui vengono trascritti tutti i dati e le osservazioni rilevanti durante la sperimentazione clinica, è fondamentale per trarre quelle informazioni che consentono di fornire i risultati di uno studio clinico.

La chiusura dello studio:

Avviene formalmente con la visita finale del Monitor al centro ove ha luogo la sperimentazione.

Gli scopi di questa visita sono:

Verifica della documentazione raccolta ed archiviata dallo sperimentatore

Verifica e contabilità di tutto il materiale sperimentale non utilizzato

Accordi per l'utilizzazione dei risultati dello studio.

Quality assurance:

Sistemi e procedure stabiliti per assicurare che lo studio sia condotto e che i dati vengano raccolti in accordo alle GCP, comprese le procedure di comportamento etico, le relazioni, le qualifiche del personale, ecc. Il personale è indipendente da quello coinvolto nello studio.

La validazione avviene attraverso:

? *Controllo di qualità*: le tecniche e le attività operative per verificare che i requisiti di qualità richiesti siano stati rispettati.

? *Audit*: confronto tra dati grezzi e relativi documenti con il rapporto finale per accertare se i dati grezzi siano stati accuratamente registrati, se l'esperimento sia stato eseguito in accordo con il protocollo.

Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica:

- ? E' uno strumento per garantire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni condotte in Italia.
- ? Fornisce ai Comitati etici locali il supporto informativo per creare una rete culturale e operativa.
- ? Il supporto informativo è costituito dai registri informatizzati predisposti per essere compilati e consultati per via telematica.
- ? Per gli Sponsor costituisce un mezzo rapido per contattare i Comitati etici.

Siti Internet:

- ? Ministero della Sanità.
Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza – <http://www.sanita.it/farmaco/>
- ? Istituto Superiore di sanità – <http://www.iss.it>

- ? EMEA – <http://www.eudra.org>

- ? European National Medicines Authorities window – <http://heads.medagencies.org>

- ? FDA (U.S. Food and drug administration) - <http://www.fda.gov>