



Il Convegno Nazionale SITLaB
Chieti 10-11 giugno 2023

SITLaB - Società Scientifica Italiana dei TSLB



Percorso di una sperimentazione clinica: indagine conoscitiva sul processo di sviluppo di un nuovo farmaco

A. LAMANNA* - A. ANCONA* - A. R. FUMAI* - A. SOLETO* - R. VITULANO* - G. FERRARA*

*AOU Policlinico Consorziale di Bari

INTRODUZIONE

Un **farmaco** è una sostanza esogena, organica o inorganica, naturale o di sintesi, che con meccanismo fisico e/o chimico e un'azione metabolica o immunologica ripristina, corregge, modifica funzioni biologiche fisiologiche: in funzione delle dosi può comportarsi da medicamento o agire da tossico.

Un **nuovo farmaco** si caratterizza per la **affinità**, l'alta **selettività** della sua azione terapeutica, la **stabilità**, l'elevata **potenza** a basse concentrazioni, il minor numero possibile di **effetti collaterali**.

Le **fasi in cui si articola** lo sviluppo di un nuovo farmaco consistono nell'individuazione dell'**area terapeutica** di interesse, della **patologia** specifica, del **target** o meccanismo biologico che ne costituirà il bersaglio e dell'insieme di composti guida "**lead compounds**" ritenuti capaci di interagire con il target e ottenere un effetto terapeutico.

Le **strategie** utilizzabili comprendono la modificazione della **struttura chimica** di molecole note, l'**associazione** di farmaci con attività farmacologica nota per nuovi protocolli terapeutici, l'**high throughput screening** di principi attivi naturali, sostanze chimiche precedentemente scoperte e **librerie** di peptidi, acidi nucleici o altre molecole organiche, la **rivalorizzazione** di principi attivi scartati in altri screening o di effetti secondari provocati da un farmaco utilizzato per altri scopi, la **progettazione razionale** in vari ambiti (genomica, proteomica, bioinformatica, biotecnologie).

Il passaggio dall'ambito chimico tecnologico a quello farmacologico si realizza con la **sperimentazione** che consiste nella verifica delle proprietà biologiche del "lead compound", suddivisa in una **fase preclinica** di studi farmacocinetici e farmacodinamici condotta su modelli teorici (in silico), su colture cellulari (in vitro) e su animali (in vivo) e di una **fase clinica** condotta sull'uomo, articolata in quattro momenti, documentata in un dossier e valutata dal Ministero della Sanità, e in alcuni casi dall'Istituto Superiore di Sanità, che rilasciano l'autorizzazione a procedere previo parere del Comitato Etico.

OBIETTIVI

Nel novero delle **professionalità** richieste dal processo di sviluppo di un nuovo farmaco sono compresi: i **patologi** che conoscono a fondo le malattie dell'uomo e le loro manifestazioni; **biologi** e **tecnici di laboratorio** avvezzi a muoversi tra molecole e processi biochimici; **chimici** e **fisici** che conoscono e sanno manipolare le leggi della materia; i **farmacologi** in grado di valutare e selezionare proprietà ed effetti delle migliaia di farmaci di ieri e di oggi; i **veterinari** per sviluppare modelli di laboratorio idonei allo studio di malattie umane; gli **ingegneri** in grado di inventare "macchine" piccole e grandi per incapsulare e veicolare i farmaci; **matematici** e **statistici** per interpretare i numeri di esperimenti e studi clinici; gli **informatici** per organizzare tutte le informazioni e simulare l'incontro tra farmaco e organismo prima di trasferire la simulazione alla realtà clinica; i **manager della ricerca** in grado di gestire la complessità organizzativa dello sviluppo dei farmaci e la loro sperimentazione.

Di qui l'esigenza di un'**indagine conoscitiva** dei dettagli dell'intero processo di sviluppo di un nuovo farmaco così come, in tempi di Covid-19 di un nuovo vaccino, che risponda ad un **intento esemplificativo e divulgativo** ed aggiunga definizione alla **struttura professionale del Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico** inserito dalla riforma ordinistica delle Professioni Sanitarie, Legge 3/2018, in contesti multidisciplinari e di equipe ad elevata tecnologia ed automazione secondo modelli organizzativi integrati basati sul riconoscimento di competenze avanzate.





Il Convegno Nazionale SITLaB Chieti 10-11 giugno 2023

SITLaB - Società Scientifica Italiana dei TSLB



Fase 0: sperimentazione preclinica

- durata 2-3 anni
- 30% dell'investimento economico totale
- massima affidabilità dei dati sottoposti alle attività regolatorie, grazie alle GLP
- test in vitro e/o in vivo su un modello sperimentale della patologia
- indaga:
 - stabilità e solubilità in vista della formulazione prevalente
 - concentrazioni relative all'attività e alla tossicità
 - potenza
 - dose e modalità di somministrazione da utilizzare per la prima volta nel trial clinico
 - aspetti *farmacodinamici*, in rapporto qualitativo e quantitativo con l'impiego prescritto nell'uomo
 - aspetti *farmacocinetici*
 - limiti di tossicità del farmaco ed eventuali effetti dannosi o indesiderabili
 - potenziale mutageno

Fase I: farmacologia clinica

- durata 1-2 anni
- definizione profilo farmacocinetico, valutazione farmacodinamica
- campione: 100-200 volontari sani non anziani
- predittività su attività terapeutica e posologia
- profilo di tollerabilità: *Massima Dose Tollerata* (MTD)
- effetti farmacologici specifici ai quali è attribuibile l'effetto terapeutico
- attività del farmaco
 - range approssimato delle dosi attive
 - rapporto di potenza in relazione allo standard di riferimento della medesima classe terapeutica
 - effetti collaterali a carico di altri organi o di altre funzioni dell'organismo
 - ulteriori modifiche della composizione chimica e del processo di produzione
- 70% delle molecole eliminate

Fase II: studio di efficacia su volontari affetti dalla patologia

- *fase II A, terapeutico-esplorativa*
 - studi terapeutici orientativi non comparativi in aperto
 - campione di 200-400 pazienti
 - efficacia terapeutica della molecola
 - ambito delle dosi efficaci
 - farmacocinetica anche relativamente alle popolazioni speciali
- *fase II B, primi studi controllati*
 - comparativi versus placebo e/o una molecola sicuramente attiva
 - "in cieco" o in "doppio cieco"
 - campione 400-600 pazienti
 - dosi terapeutiche e posologia ottimale di tollerabilità
 - 30% del totale dei composti arruolati

Fase III: terapeutico-confermativa

- studio multicentrico di tipo randomizzato in doppio cieco
- valutazione vs terapia standard di riferimento per la patologia in esame.
- campione: 2000-4000 pazienti
- efficacia e tollerabilità conclusive
- principali interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche
- indicazioni e controindicazioni del futuro farmaco come da impiego su larga scala
- rilevazione dei più frequenti eventi avversi (effetti tipo A), ma non di quelli a bassa frequenza.
- completamento del **dossier registrativo** del farmaco per le autorità regolatorie

Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)

- *Food and Drug Administration* negli Stati Uniti
- *European Medicines Agency* (EMA/EMEA) nell'UE (procedura centralizzata)
- *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) in Italia (procedura di autorizzazione nazionale o decentralizzata)
- durata massima: 210 giorni

Fase IV: Studi post-registrativi

- decine di migliaia di soggetti coinvolti
- durata: molti anni
- validità del nuovo medicinale sul piano terapeutico
- studi controllati su farmaci in commercio alle dosi e nelle indicazioni approvate
- del tutto identici per finalità e metodologia a quelli di fase III
- studi controllati e non, per nuove indicazioni o con posologie diverse da quelle autorizzate
- studi di tipo osservazionale: evidenza sulla tollerabilità del farmaco (*studi di farmacovigilanza*)

Farmacovigilanza:

- *studi osservazionali*
 - su grandi numeri di pazienti
 - uso secondo *consuetudine*
- *efficacia*
- *tollerabilità*
- *condizioni avverse al farmaco* (ADR)
 - rare
 - a lungo/lunghissimo termine
 - su grandi numeri di pazienti

Produzione industriale e controllo di qualità

- *scale-up*: sintetizzare tonnellate piuttosto che grammi di principio attivo
- *automazione industriale*:
 - controllo e validazione degli step procedurali
 - ottimizzazione di resa
 - riproducibilità del processo
- *standard di qualità predeterminati garantiti dalle Good Manufacturing Practices*
- *limiti massimi di tollerabilità delle impurezze definiti da Farmacopee e linee guida regolatorie in base alla via di somministrazione*

MATERIALI E METODI

Alla base della **progettazione razionale, rational drug design**: lo studio della relazione **SAR** tra la struttura tridimensionale di una molecola e la sua bioattività, condotto secondo un algoritmo, la **regola di Lipinski**, posto a salvaguardia dell'efficacia del farmaco; il **metodo QSAR, Quantitative structure activity-relationship**, cioè l'uso di descrittori molecolari per l'apporto delle modifiche strutturali, ed il **molecular modelling**: il ricorso a simulazioni computerizzate dell'interazione farmaco-recettore. Vengono verificate le **condizioni di praticabilità** delle vie sintetiche dei lead compound: **reperibilità, costi**, condizioni di **utilizzo** dei reagenti chimici; la possibilità di impiego di **materie prime rinnovabili**, prodotti agricoli o rifiuti di altri processi e la riduzione dell'uso e della formazione di **sostanze pericolose nocive** per ambiente e per salute, in funzione di una chimica ecosostenibile, la **green chemistry**, auspicata dall'agenda 2030.

Il processo di drug discovery dura 2-3 anni è funzione della complessità del processo produttivo e dell'impegno economico richiesto, realizza lo **scale up**, il passaggio dalle piccole alle grandi quantità di prodotto finale e coinvolge **aziende terziarie**.

Lo stesso iter procedurale segue lo sviluppo dei vaccini: tuttavia il processo di sviluppo dei **vaccini diretti contro il Covid-19** ha subito, durante la pandemia, un'**accelerazione** a livello globale senza precedenti. Nessuna tappa del processo è venuta meno: si è attinto a risultati di studi sulla tecnologia dell'RNA e sui coronavirus umani correlati al SARS-CoV-2 già condotti in passato; sono state messe a disposizione in tempi stretti risorse umane ed economiche ingenti; le varie fasi di valutazione e di studio sono state condotte parallelamente; e parallelamente agli studi e al processo di autorizzazione è stata portata avanti la produzione del vaccino; le agenzie regolatorie hanno potuto valutare i risultati ottenuti a mano a mano che venivano prodotti (**Rolling review** = autorizzazione all'immissione in commercio condizionata) e non solo dopo il completamento di tutti gli studi come viene fatto di solito.



Il Convegno Nazionale SITLaB Chieti 10-11 giugno 2023

SITLab - Società Scientifica Italiana dei TSLB



RISULTATI

Il rigore di uno studio scientifico sull'uomo richiede il necessario coinvolgimento di soggetti umani che scelgono volontariamente di prendere parte alla sperimentazione in tempi e modi che sottostanno a principi normativi definiti, postulati a livello mondiale nella **dichiarazione di Helsinki** del '64, sottoscritta dalla *World Medical Association* e nella **Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina di Oviedo**, sottoscritta nel 1997 dai membri del Consiglio d'Europa.

Dalla dichiarazione di Helsinki discendono le linee guida di condotta operativa scientifica ed etica: le **Good Clinical Practice** e, in analogia ad esse, le norme di **buona pratica di laboratorio (GLP)** e di **buona pratica di fabbricazione (GMP)** messe a punto dall'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH-1990: autorità regolatorie più industrie farmaceutiche)*. Le GCP prevedono l'istituzione di organismi indipendenti, i **Comitati Etici**, che in ottemperanza alla direttiva 2001/20/CE emettono pareri vincolanti su protocollo di sperimentazione, idoneità dello sperimentatore, metodi, strutture coinvolte e documenti da sottoporre ai soggetti della sperimentazione per ottenere il loro **consenso informato**.

Con delibera del D. G. n. 847 del 30/6/ 2011, il Policlinico di Bari ha adottato il "*Regolamento per la conduzione degli studi clinici sperimentali e osservazionali e degli studi su materiale biologico umano in vitro*" attualmente in vigore.

È istituito nel **Policlinico di Bari** un comitato etico che si esprime sull'ammissibilità delle sperimentazioni cliniche condotte al suo interno e che in caso di sperimentazioni multicentriche, fa capo al comitato etico di coordinamento nazionale, in ottemperanza a quanto stabilito dalla **legge 3/2018**.

BIBLIOGRAFIA

- F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi - *Farmacologia, principi di base e applicazioni terapeutiche* -Torino, Minerva Medica, 2005.
- R. Paoletti, S. Nicosia, F. Clementi, G. Fumagalli - *Farmacologia generale e molecolare*, 3° - Torino UTET 2004
- Regolamento per la conduzione degli studi clinici sperimentali e osservazionali e degli studi su materiale biologico umano in vitro AOU Consorziale Policlinico di Bari. Deliberazione del Direttore Generale n. 847 del 30 giugno 2011
- D. M. 15/7/97 - *Recepimento delle linee guida europee di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*
- D. Lgs. 211/2003 - Attuazione della direttiva 2001/20/ CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
- D. Lgs.200/2007 - Attuazione della direttiva 2005/ 28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali
- D. M. 12/5/2006 recante requisiti minimi per l'istituzione l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche
- D. M. 14/7/2009 recante requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- Legge 3/2018

CONCLUSIONI

Il rischio che la sperimentazione clinica venga assoggettata all'**interesse privato** è assai grande. Grande è pure il rischio che il **benessere del singolo** venga fatto passare in secondo piano rispetto all'**interesse della collettività**.

Helsinki, Oviedo, le varie linee guida e tutta la normativa che ne ha recepito i principi etici fondanti sono poste a **salvaguardia** della linea di demarcazione tra ciò che è giusto e ciò che non lo è nella **cura della malattia**.

Fondamentali a questo scopo si rivelano ogni giorno le decisioni che i **Comitati Etici** sono chiamati a prendere in forza della loro indipendenza e della loro competenza ai fini del perseguimento del più importante obiettivo che è la tutela della vita e della **dignità dei soggetti della sperimentazione**, il quale tuttavia non deve mai essere disgiunto dal progresso della ricerca clinica stessa.

Allo stesso modo, tutte le professionalità coinvolte nel processo di sviluppo di un nuovo farmaco e così i **tecnici di laboratorio biomedico** devono porsi a salvaguardia dei diritti umani e dei principi etici volti a garantire la tutela della salute individuale e collettiva nei modi che la **responsabilità** personale e dell'esercizio della professione nel rispetto della propria **coscienza** e della **legge** gli richiedono.