

DALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA ALL'APPROVAZIONE E IMMISSIONE IN COMMERCIO DI UN FARMACO

Il percorso di approvazione e di commercializzazione di un farmaco, o di un approccio terapeutico, è molto complesso e passa attraverso due stadi burocratici fondamentali che sono la sperimentazione clinica (parte che ruota intorno a dati clinici e scientifici) e l'autorizzazione d'immissione in commercio (parte più burocratica). In Europa, le sperimentazioni cliniche sono regolate a livello nazionale, in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), mentre la richiesta di autorizzazione d'immissione in commercio può essere effettuata sia a livello europeo, in maniera centralizzata attraverso la European Medicines Agency (EMA), sia a livello nazionale nei diversi stati di interesse attraverso le agenzie regolatorie competenti.

L'iter della sperimentazione clinica

Il termine "trial" in inglese significa "collaudo", "prova", "esperimento", e viene usato anche in italiano - seguito dal termine "clinico" - per indicare il primo stadio del percorso per l'autorizzazione e messa in commercio di un farmaco. Il trial clinico è un protocollo di sperimentazione sugli esseri umani che ha lo scopo di determinare la sicurezza, l'efficacia e i possibili effetti collaterali di un farmaco o di una terapia.

Per poter approdare alla sperimentazione clinica uno studio deve aver superato una fase preliminare, la **fase preclinica**, della durata media di 3-4 anni che è condotta con esperimenti in provetta o su colture cellulari (detti esperimenti in vitro) e su animali da laboratorio (sperimentazione animale). In questo stadio si definiscono i meccanismi d'azione, la tossicità e gli effetti collaterali, il dosaggio o il protocollo di somministrazione, più altri importanti parametri dai quali si decide se proseguire o no con la sperimentazione clinica sull'uomo.

La sperimentazione clinica, che per essere avviata deve aver ricevuto l'autorizzazione delle agenzie regolatorie nazionali e dei comitati etici locali, è suddivisa in 4 fasi principali finalizzate a dimostrare l'efficacia e la tollerabilità del nuovo farmaco (o terapia) e l'esistenza di un rapporto rischio-beneficio favorevole. Le prime tre fasi vanno dalla prima somministrazione all'uomo sino all'immissione in commercio del farmaco.

La fase 1: viene compiuta su un numero molto ristretto di volontari sani, che devono precedentemente firmare una dichiarazione di "consenso informato". In questo stadio della sperimentazione per il trattamento si utilizzano dosi molto basse, aumentandole gradualmente. L'obiettivo è determinare il meccanismo d'azione, le vie di metabolizzazione e di eliminazione dall'organismo (farmacocinetica) e se il farmaco (o la terapia) è ben tollerato.

A questo livello, gli studi hanno scopi conoscitivi e non terapeutici. Consentono di stabilire analogie e differenze con i dati rilevati negli studi preclinici sugli animali, e di fornire importanti elementi di predittività sull'attività terapeutica e sulla posologia da impiegare nell'uomo.

La fase 1 dura circa 1-2 anni.

La fase 2: in questa fase si procede su un numero ristretto di pazienti volontari, che firmano anch'essi il "consenso informato". A gruppi diversi si somministrano dosi differenti del farmaco o della terapia in esame, per determinare la dose più adatta in grado di esercitare effetti terapeutici senza causare danni collaterali. Si delinea così il profilo farmacodinamico (rapporto dose-effetto). I criteri di ammissione al trial sono molto restrittivi, si selezionano pazienti che siano il più possibile omogenei e quindi possano dare minore variabilità di risposta.

Gli studi di fase 2 possono essere divisi in **fase 2a** - studi orientativi, in pazienti accuratamente selezionati, finalizzati all'identificazione del "range" di dosi attive e della posologia ottimale tollerabili - e **fase 2b** - studi

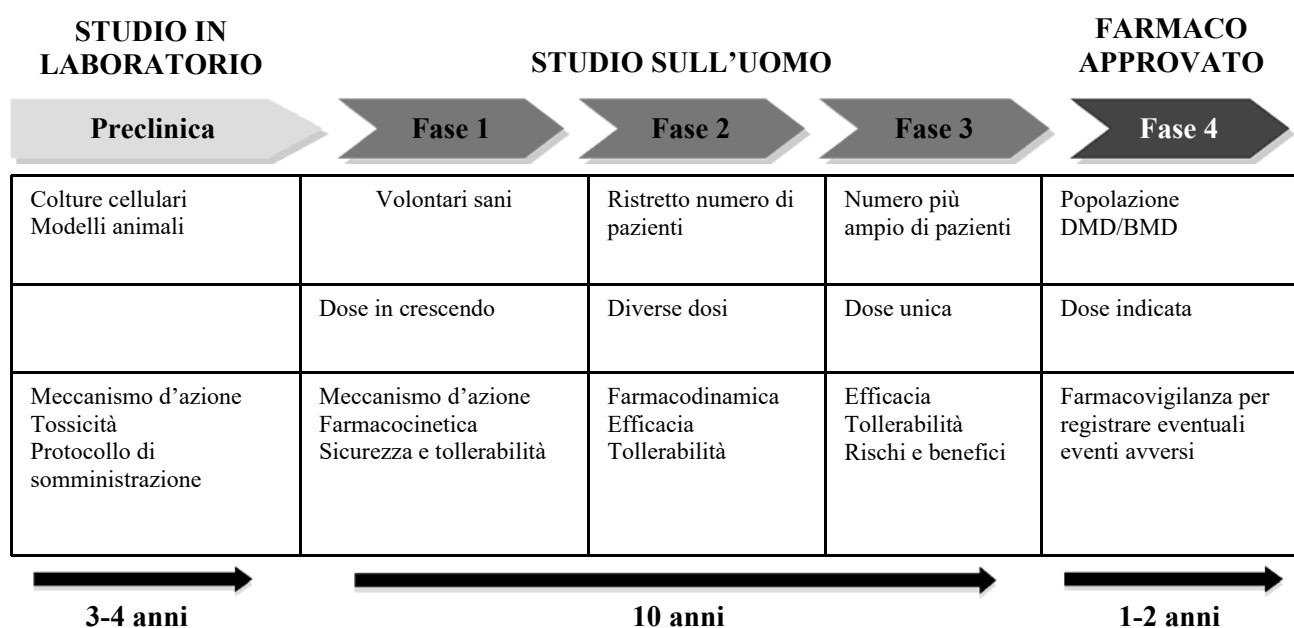
controllati in doppio cieco, finalizzati alla conferma, in condizioni sperimentali corrette, delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale e della tollerabilità.
La fase 2 dura circa 2-3 anni.

La fase 3: questa fase ha come scopo la verifica su larga scala dei dati emersi in fase 2 per una più accurata determinazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità. Costituisce la fase più estesa e rigorosa di tutto il processo: il trattamento viene messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia al fine di dimostrarne il vantaggio terapeutico. Si saggiavano anche gli schemi posologici per la commercializzazione, e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci.

La selezione dei pazienti, sempre con consenso informato, è fatta in maniera tale che i soggetti siano il più possibile rappresentativi e che si identifichi il tipo di paziente più indicato per la cura, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. Le prove sono distribuite a caso ("random") e si ricorre a sperimentazioni in singolo cieco (il paziente o lo sperimentatore non sono a conoscenza del farmaco somministrato), o in doppio-cieco (entrambi non ne sono a conoscenza). Questi accorgimenti servono per liberare i dati clinici da eventuali "contaminazioni" dovute a giudizi dello sperimentatore stesso.

La durata della fase 3 è di circa 3-4 anni.

La fase 4: include gli studi sperimentali e osservazionali post-marketing, ovvero dopo l'immissione in commercio del farmaco o della terapia. È in questa fase che avviene la farmacovigilanza con la segnalazione di reazioni indesiderate e impreviste. Continuare la sorveglianza, dopo l'autorizzazione all'impiego clinico, è un punto fondamentale per la tutela di chi si sottopone al nuovo trattamento.



Il caso dei farmaci orfani

Si definisce farmaco orfano il farmaco destinato alla profilassi o alla terapia di una malattia rara la cui produzione e immissione sul mercato, in mancanza di specifici incentivi, risultano finanziariamente svantaggiose per le imprese farmaceutiche a causa della domanda insufficiente per coprire le spese di sviluppo. Le malattie rare sono definite come patologie che hanno una frequenza inferiore a 5 su 10.000.

Il primo passo nello sviluppo di un farmaco orfano è di ottenere la designazione di prodotto medicinale orfano. Un parere positivo sulla designazione di medicinale orfano è dato dal Comitato per i medicinali orfani (COMP) presso l'EMA con la decisione finale da parte della Commissione Europea.

Il vantaggio di ottenere tale designazione è di ottenere gli incentivi dedicati esclusivamente allo sviluppo di farmaci orfani e una semplificazione nelle procedure delle sperimentazioni sull'uomo.

È possibile ottenere la designazione di medicinale orfano in qualunque fase di sviluppo del farmaco, a condizione che venga dimostrata un'esatta giustificazione scientifica della plausibilità medica del prodotto per l'indicazione richiesta. La ricerca può essere preclinica (ancora allo stadio di laboratorio) o può aver raggiunto la fase di sperimentazione clinica sull'uomo.

Nel caso di farmaci orfani, la sperimentazione clinica segue gli stessi protocolli precedentemente descritti (caratterizzazione delle molecole, meccanismo d'azione, stabilità, sicurezza ed efficacia) ma, come già accennato, alcuni punti sono resi più flessibili. Ad esempio, il reclutamento di oltre 200 pazienti in fase 2 e oltre 1000 per la fase 3 sarebbe una cosa impossibile per la distrofia muscolare di Duchenne. Per questo motivo, il numero di pazienti su cui testare le terapie e anche i tempi di sperimentazioni sono ridotti per le malattie rare. A volte si ricorre anche a delle fasi di sperimentazioni miste, ad esempio a uno studio clinico di fase 2/3.

L'autorizzazione di immissione in commercio

Completate tutte le fasi di studio previste dalle sperimentazioni cliniche, prima che il farmaco raggiunga gli scaffali della farmacia, è necessario un ulteriore passaggio: deve ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Come già accennato, quest'autorizzazione può essere richiesta all'EMA, a livello europeo, o all'AIFA, a livello nazionale. La procedura per l'AIC presso l'EMA è detta centralizzata e segue le procedure che coinvolgono tutti i Paesi membri dell'Unione Europea, ciò permette di vendere il prodotto medicinale in tutta l'area economica europea (Unione Europea, Norvegia, Islanda e Liechtenstein).

Il produttore può richiedere l'AIC se il farmaco possiede una delle seguenti caratteristiche:

- è stato ottenuto attraverso processi biotecnologici
- è nuovo e indicato per cancro, malattie neurodegenerative e autoimmuni, diabete, patologia da HIV e malattie virali
- appartiene alla classe dei farmaci orfani.

Almeno 7 mesi prima della sottomissione alla procedura centralizzata, il richiedente deve notificare all'EMA la propria intenzione di presentare una richiesta con un dossier che descriva il prodotto, giustifichi l'eleggibilità del prodotto medicinale per la valutazione attraverso la procedura centralizzata e dia una stima del mese di presentazione. La procedura centralizzata è costituita da più fasi e può durare al massimo 210 giorni.

Nel momento in cui l'AIC è concessa, questa diviene la carta di identità del farmaco, poiché stabilisce:

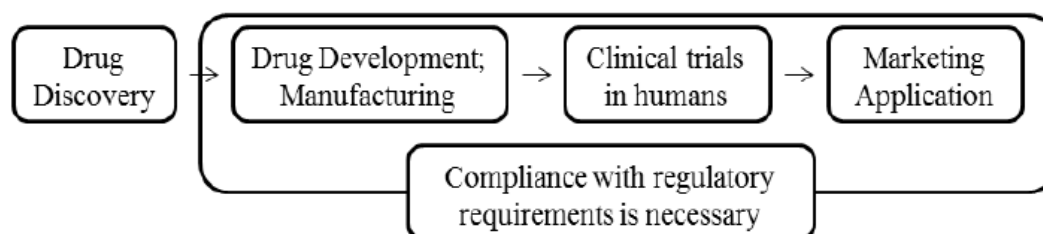
- il nome del medicinale;
- la sua composizione;
- la descrizione del metodo di fabbricazione;

- 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 e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua 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.

Perciò, quando per un medicinale è stata rilasciata un'AIC, ogni successiva modifica nel dosaggio o nella forma farmaceutica, nella presentazione o nella via di somministrazione, comporta la richiesta di un'ulteriore autorizzazione.

A volte, può essere rilasciata la cosiddetta **approvazione condizionale**. Questo accade quando il CHMP (Comitato per i Farmaci per Uso Umano), comitato responsabile della valutazione della richiesta di AIC, basa il suo parere positivo su dati che, sebbene non ancora completi, indichino che i benefici del farmaco sono superiori ai suoi rischi. L'azienda ha alcuni obblighi da adempiere, come ad esempio l'attuazione di ulteriori studi. L'approvazione è rinnovata annualmente fino a che tutti gli obblighi siano stati soddisfatti e viene, quindi, convertita da un'approvazione condizionale a una normale approvazione.

L'Approvazione condizionale può essere concessa solo per farmaci che riguardano “necessità mediche insoddisfatte”, cioè destinati ad essere utilizzati per una malattia o una condizione per la quale non è attualmente disponibile alcun trattamento, e pertanto è importante che i pazienti abbiano accesso anticipato a questo tipo di farmaci.



Ad oggi sono 24 i farmaci che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano per la distrofia muscolare di Duchenne. Uno di questi, atalure, ha ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione condizionale dall'EMA a fine 2014. In Italia l'accesso alla terapia è attualmente permesso attraverso l'inserimento del farmaco nella lista della legge 648, consentendo intanto un utilizzo in attesa che il farmaco completi l'iter per la piena commercializzazione. Questa legge permette che un gruppo specifico di malati, che riflette il gruppo di pazienti per cui la sperimentazione clinica ha dimostrato un beneficio, abbia accesso al farmaco.

Glossario

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un farmaco. È concessa dall'AIFA o dall'EMA dopo che un gruppo di esperti ne ha valutato la sicurezza e l'efficacia. Costituisce la "carta di identità" del medicinale poiché in essa sono indicati le caratteristiche essenziali che lo identificano.

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio in Italia.

Biodistribuzione: metodo per monitorare la distribuzione (statica o dinamica) dei composti d'interesse all'interno di un sistema biologico o all'interno di un organismo.

CHMP: il Comitato per i Farmaci per Uso Umano, responsabile della preparazione dei pareri dell'EMA su tutte le questioni riguardanti i medicinali per uso umano.

COMP: il Comitato per i medicinali orfani, responsabile del parere positivo sulla designazione di farmaco orfano.

Cross-over: protocollo di trial clinico per cui dopo un determinato periodo di tempo si inverte l'assegnazione di tipo di trattamento al paziente. Per esempio un malato, nel primo periodo di studio, viene assegnato al gruppo di controllo e riceve il placebo, nel secondo periodo la situazione viene invertita e riceve il farmaco attivo.

Doppio cieco: protocollo per cui né il medico né il paziente sanno se verrà somministrato un farmaco o il placebo. Per fare ciò il gruppo su cui si vuol testare il farmaco viene suddiviso, con criteri casuali, in due sottogruppi. Ad uno dei due è destinato il trattamento da testare, all'altro, denominato "gruppo di controllo", viene somministrato il "placebo". Sia i pazienti che lo sperimentatore sono dunque "ciechi" rispetto al trattamento somministrato. È solo una terza persona, non direttamente implicata nello studio clinico, a sapere quale dei due sottogruppi riceve il placebo e quale la terapia in esame.

Dose-ranging: protocollo che prevede la somministrazione di dosi differenti del farmaco o della molecola in studio. In uno studio a "dosaggio incrementale" i ricercatori testeranno prima i partecipanti con un dosaggio minimo. Se giudicato sicuro, un dosaggio superiore verrà testato su un altro gruppo di partecipanti, e così via fino a raggiungere la dose massima.

EMA (European Medicines Agency): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa.

End point o outcome measure: un esito o un evento chiaramente definito il cui comportamento indica l'effetto del trattamento in sperimentazione.

Farmacocinetica: una branca della farmacologia che studia quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci. In termini più generali, la farmacocinetica studia gli effetti dell'organismo sul farmaco, ossia i processi che condizionano il raggiungimento ed il mantenimento di un'adeguata concentrazione dei farmaci nei vari compartimenti.

Farmacodinamica: una branca della farmacologia che studia gli effetti del farmaco sull'organismo.

FDA (Food&Drug Administration): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio negli Stati Uniti.

Follow-up: fase successiva al trattamento in cui i pazienti sono monitorati con una serie di controlli periodici.

Open-label: protocollo in cui sia i medici che i pazienti sanno quale farmaco (o terapia) viene somministrato.

Placebo: una sostanza che si presenta simile al farmaco ma in realtà priva di azioni farmacologiche, ad esempio una pillola di zucchero.

Randomizzato: a ogni soggetto dello studio è assegnato in modo casuale (random) uno fra i trattamenti in studio oppure il placebo.

Singolo cieco: protocollo in cui il medico che somministra il trattamento, oppure il paziente, non sanno se verrà somministrato un farmaco o il placebo.

Six minute walk test (6MWT): definita come “distanza che si è in grado di percorrere camminando per 6 minuti continuativi” senza assistenza o tutori ortopedici. È una misurazione dello stato dei muscoli, dei polmoni e del cuore che è ormai standardizzata e internazionalmente accettata per molte malattie o condizioni cliniche. Nel caso della DMD si utilizza come dato di valutazione dell'efficacia nei trial clinici.

Studio pilota: è uno studio clinico fatto su piccola scala, spesso a livello nazionale o regionale. È un primo studio, durante il quale si testano diversi parametri (ad esempio dosi e modalità di somministrazioni del farmaco), propedeutico all'avvio di uno studio multicentrico su larga scala.

Topo mdx: topo usato in laboratorio come sistema modello per la distrofia muscolare.

Tossicologia: la scienza che studia i meccanismi con i quali molecole, sostanze chimiche o agenti fisici producono effetti dannosi nei sistemi biologici. Ne valuta il grado di tossicità per poter definire il margine di sicurezza e l'entità del rischio derivante dall'esposizione. Il principale parametro per determinare la tossicità di una sostanza è la dose.

Trial multicentrico: si tratta di una sperimentazione clinica che viene effettuata in parallelo (con gli stessi tempi, modalità e protocolli) in diversi centri clinici, spesso anche di paesi diversi.

Wash-out: assenza di qualsiasi assunzione di farmaci per eliminare ogni effetto residuo nell'organismo.