

# COME NASCE UN FARMACO

a cura della Dott.ssa Kate Pozniak

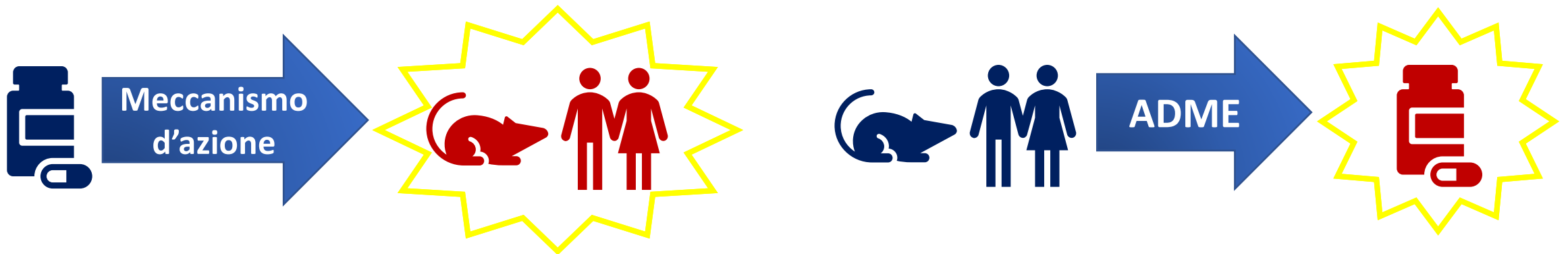
## Lezione 3

Giovedì 6 – 13 – 20 – 27 marzo 2024

Dalle ore 16.15 alle ore 17.30

# Riassunto del precedente incontro

- Farmacologia: farmacodinamica e farmacocinetica



- Previsioni di uso nell'uomo
- Primi studi clinici «ufficiali»
- Processo di sviluppo dei farmaci

# Il processo di sviluppo dei farmaci

Tempo

Tappa

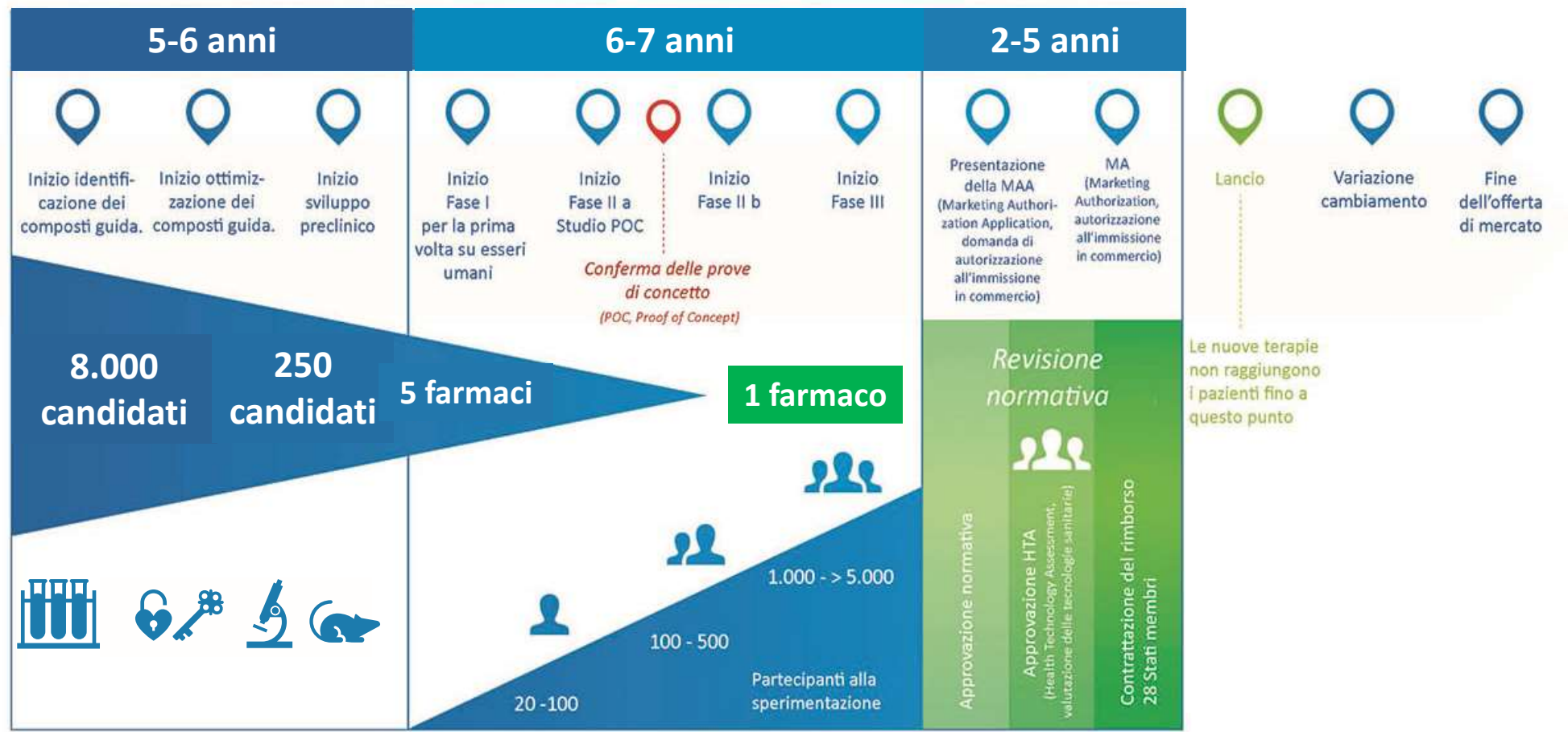
Farmaci candidati

Soggetti coinvolti

Fasi di ricerca e sviluppo



Quadro strategico



Applicazione per protezione brevettuale



# Prima della scoperta: quale il bisogno insoddisfatto?



- Nella fase di pre-scoperta, scienziati in **accademia** (università) e **nell'industria** (aziende farmaceutiche) lavorano per comprendere la malattia
- Individuazione di un "**bisogno insoddisfatto**" (unmet need) che si riferisce al fatto che per una malattia:
  - **non vi è un farmaco adatto** disponibile oppure
  - è disponibile un farmaco, ma **alcuni pazienti potrebbero non essere in grado di assumerlo** a causa di effetti collaterali inaccettabili da loro manifestati
  - Le aziende possono avviare un nuovo programma per un bisogno insoddisfatto solo se vi è un **motivo economico per farlo**



# Bisogno insoddisfatto



Il bisogno insoddisfatto può essere declinato in vari modi:

- ❖ Natura clinica o **gravità della patologia** e prognosi di sopravvivenza
- ❖ **Qualità di vita** (stato di salute, modalità di somministrazione, perdita di produttività)
- ❖ Bisogno insoddisfatto legato alle **cure e ai servizi**: difficoltà di accedere ai servizi sanitari a causa principalmente di costi elevati, tempi di attesa o distanza da percorrere o fattori sociali
- ❖ La sua definizione dipende dall'**incidenza e prevalenza della malattia**
- ❖ vi sono molti bisogni insoddisfatti per cui attualmente non sono sviluppati nuovi farmaci
- ❖ È legato alla **percezione** dei pazienti, medici, decisori, politici, aziende

**Programma PRIME (PRiority Medicines) dell'EMA**: lanciato nel 2016 ha come obiettivo accelerare il percorso normativo per i nuovi medicinali che potrebbero avere un impatto elevato su patologie gravi attualmente prive di opzioni terapeutiche

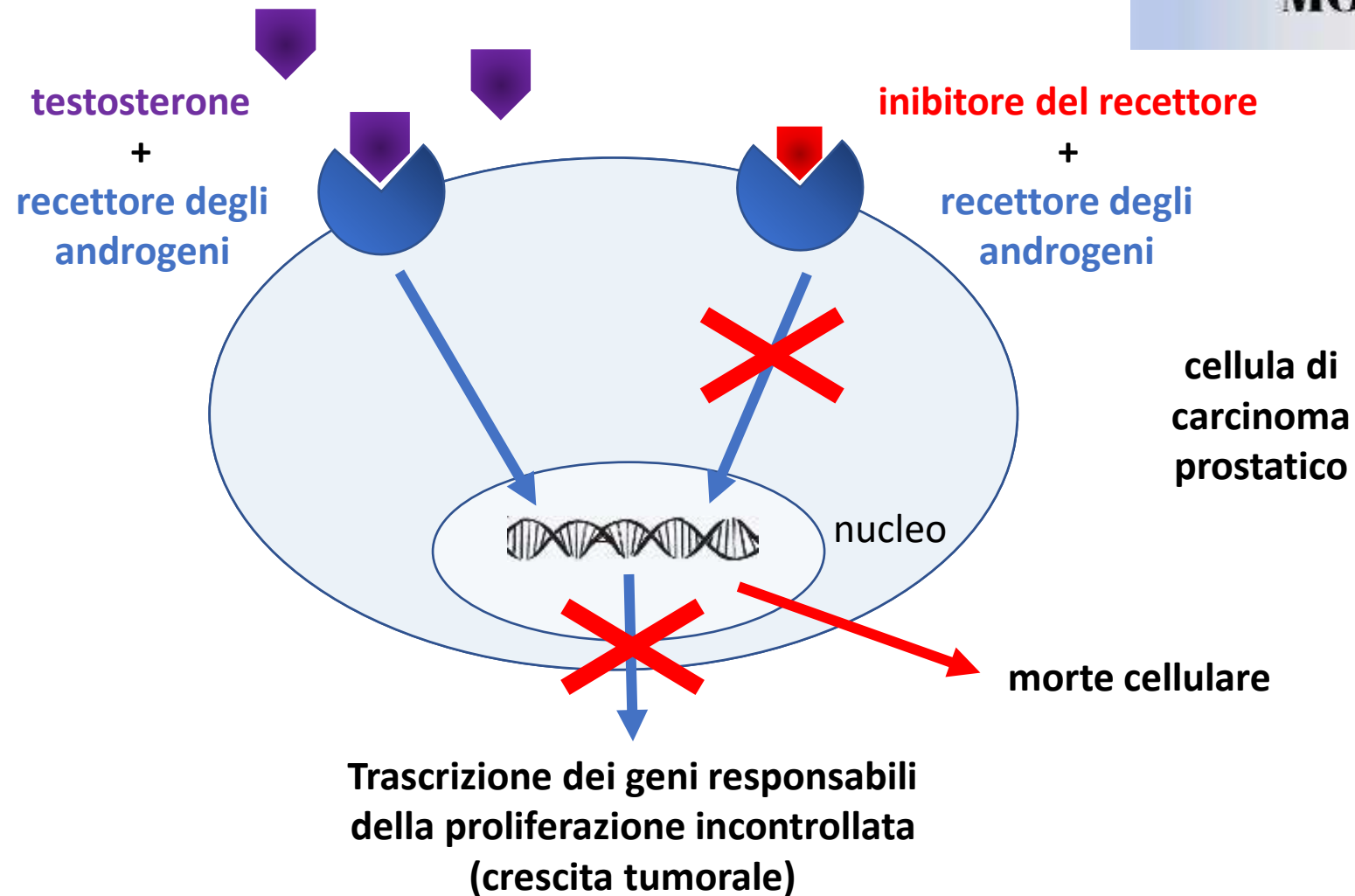


# La selezione del target è decisiva

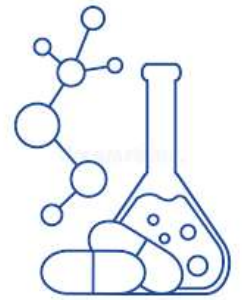
- Nello sviluppo di un farmaco, è importante comprendere in dettaglio (a livello delle cellule) che cosa non funziona. Ciò consente di "prendere di mira" i processi anomali.
- Il "**target**" può essere:
  - una molecola che è stata prodotta in eccesso interferendo quindi con le normali funzioni corporee;
  - una molecola non prodotta in quantità normali;
  - una molecola con una struttura anomala
- In una malattia, vi sono spesso diverse anomalie gravi, o "target", ma gli scienziati non possono sapere precisamente quale target sia responsabile della malattia



# Nuove terapie ormonali per il carcinoma prostatico



# Generazione dei composti guida e ottimizzazione



- Questa fase consiste nell'individuare una molecola che interagirà con il target. Tali molecole sono chiamate «**composti guida**»
  - Spesso si usano sostanze endogene come riferimento
  - Possono essere molecole rinvenibili in natura o sintetizzate in laboratorio o agenti biologici
- Il test per l'individuazione dei composti guida è chiamato «**processo di screening**»
  - Una tecnologia robotica chiamata «screening ad alte prestazioni» consente di studiare in modo rapido milioni di molecole
  - Per aumentare l'effetto del composto prescelto, vengono aggiunti o rimossi degli elementi, creando una gamma di molecole leggermente differenti
- **Solo una su 10.000 potenziali molecole candidate raggiunge il mercato**
- Una volta che sono stati generati ed ottimizzati i composti guida e il processo può passare al **brevetto**

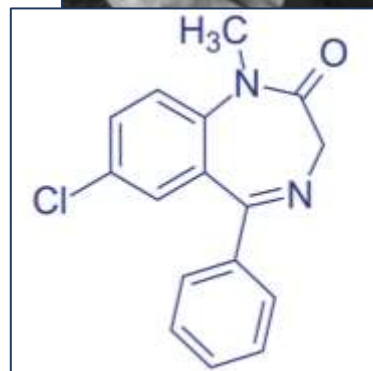




Scopre tanti farmaci tra cui il diazepam (Valium) nel 1963

Detenne 241 brevetti

Ha contribuito a trasformare la Roche in un gigante dell'industria farmaceutica



Leo H. Sternbach  
(1908-2005)

# Brevetto

E' un titolo giuridico in forza del quale al titolare viene conferito un diritto esclusivo di sfruttamento dell'invenzione, in un territorio e per un periodo ben determinato



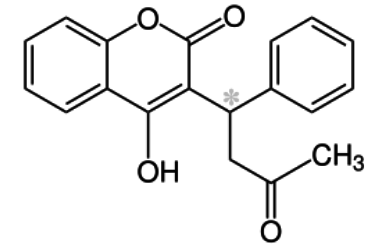
- Tutela l'innovazione come strategia concorrenziale
- Conferisce un monopolio per il suo sfruttamento industriale
- E' un mezzo di tutela più efficace per l'industria e per il mondo accademico
- Ha una durata di **20 anni** dal momento del deposito della domanda
- Nel caso dei farmaci un **prolungamento di 5 anni** è previsto se l'immissione in commercio è regolamentata da una procedura amministrativa che ne ritarda sensibilmente l'immissione in commercio

# La scoperta del warfarin

- **Inverno 1933:** venne scoperto casualmente da **Karl Paul Link** (1901-1978) come prodotto della fermentazione di un trifoglio “*melilotus officinalis*” (in inglese “sweet clover”) presente nel foraggio somministrato al bestiame durante l'inverno. **Il trifoglio, fermentando, produce dicumarolo, che a causa del suo effetto anticoagulante causò la morte dei bovini negli allevamenti del Wisconsin**
- Nel **1940** Link identificò il dicumarolo e riuscì anche a sintetizzare 100 idrocumarinici collegati. Di questi selezionò il numero 42 come prodotto ideale per uccidere i topi e gli diede il nome di **WARFARIN** (WARF – Wisconsin Alumnae Research Foundation + ARIN – composto aromatico con proprietà anticoagulanti)
- **Durante la guerra**, un marinaio tentò di suicidarsi ingerendo una cospicua quantità di topicida: un po' di vitamina K fu sufficiente a evitarne la morte, sicché i medici cominciarono a ipotizzarne un uso terapeutico
- **1954:** Coumadin approvato in USA per uso in umani
- Il **presidente Eisenhower**, colpito da trombosi coronarica, richiese di essere curato con il farmaco antitrombotico più potente in quel momento: il warfarin, appunto, che (nonostante le scarse conoscenze sulla posologia di questa molecola) riuscì nell'intento di guarire il Presidente guadagnandosi così la notorietà



Sweet clover

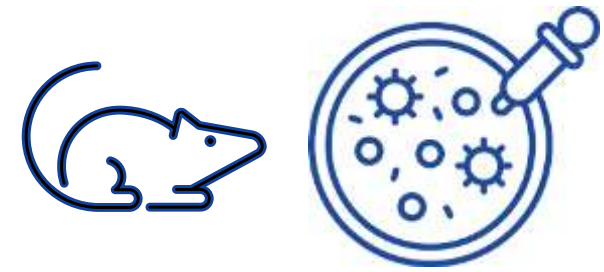


Coumadin



Dwight D. Eisenhower

# Studi non clinici di sicurezza



- Gli studi sulla sicurezza in animali sono disciplinati da norme e regolamenti specifici di **buona prassi di laboratorio** (GLP, Good Laboratory Practice)

→ **GMP**  
**buona prassi di fabbricazione**

- Le GLP e i regolamenti relativi allo sviluppo non clinico richiedono che siano raccolte informazioni sugli effetti del medicinale:
  - nell'animale a livello globale
  - in tutti i tessuti e organi animali (studi di tossicità sistemica)
  - sulla capacità di riprodursi e di svilupparsi normalmente degli animali (studi di tossicità riproduttiva)
  - sulla pelle o sugli occhi (studi di tossicità locale)
  - sui cromosomi e sui geni (studi di genotossicità)
  - di qualsiasi tipo sulla formazione di tumori (studi di cancerogenicità)
  - forniscono informazioni circa l'assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione (ADME)



# Scandalo degli Industrial BioTest Laboratories

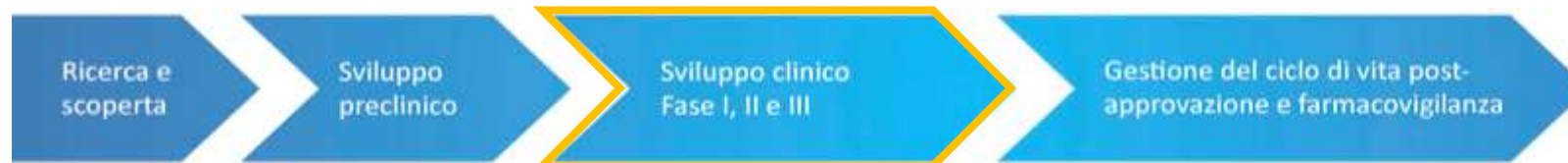
- Il più grande laboratorio privato usato da molte aziende farmaceutiche e chimiche per testare la sicurezza dei prodotti
- Tra il 1977 e il 1983 è stato coinvolto nello scandalo di vasta portata sulla cattiva condotta scientifica (discrepanze, studi invalidi, risultati falsificati, dati inventati – erano pratica comune)
- Sono state coinvolte anche 3 grandi aziende chimiche
- In seguito sono stati sviluppati regolamenti specifici di buona prassi di laboratorio (GLP, Good Laboratory Practice) in USA



# Prova del meccanismo

## Studi clinici di fase I

- Prima di avviare uno studio clinico, deve essere presentata una **domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica** all'autorità nazionale competente (AIFA)
- Viene richiesto un parere al **comitato etico**
- Viene presentato un dossier del prodotto medicinale sperimentale che include tutte le informazioni sul farmaco
- Sono inclusi **20–100 volontari** che permettono a medici e scienziati di esaminare se il farmaco è sicuro in esseri umani
- La **sicurezza è la principale priorità**: il primo studio clinico inizia con una dose molto bassa di farmaco. Questa dose viene poi aumentata. Si studia la farmacocinetica e la farmacodinamica nell'uomo



## Studi clinici di fase I in Italia



- **ITALIA:** 166 strutture accreditate per la fase 1
- **LOMBARDIA:** 67 strutture accreditate per la fase 1
- Attualmente, in Italia sono in corso 1.047 studi di cui **358 studi attivi/in arruolamento**
- **Determina n. 809/2015:** AIFA ha definito i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase

Tutti gli studi devono seguire la **buona pratica clinica GCP:**

- è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani
- In Italia è stato recepito con il DM del 15 luglio 1997

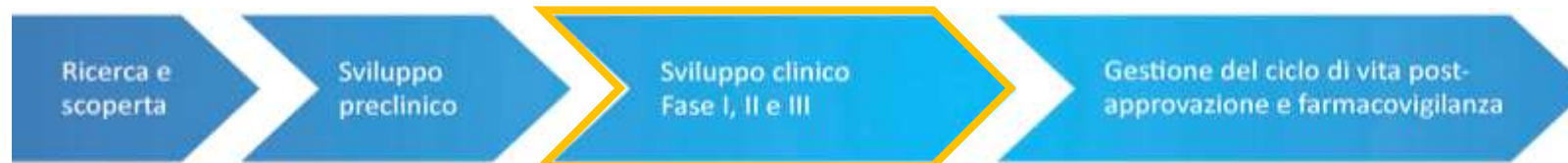


# Prova di principio

## Studi clinici di fase II



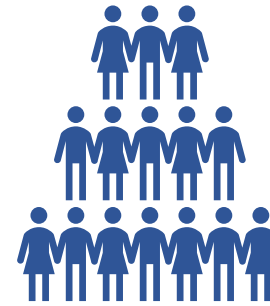
- Se i risultati dello studio di Fase I mostrano che è sicuro procedere, la fase successiva prevede l'avvio di studi clinici **su pazienti con la malattia che viene trattata**
- Vi sono di solito **due gruppi di trattamento**:
  - Un gruppo che riceve il farmaco attivo
  - Un gruppo che riceve un farmaco che non ha effetti sull'organismo (un "placebo").
- Condotta su un numero di 100–500 pazienti e progettata per raccogliere informazioni riguardo all'effetto del farmaco sulla malattia effettiva ("prova di principio")
- condotti in vari centri ospedalieri da parte di medici chiamati **sperimentatori**
- **Su 10 farmaci analizzati nella Fase I e nella Fase II, in media solo 2 proseguiranno nella fase successiva**





# Studi di conferma

## Studi clinici di fase III



- Gli studi di Fase III mirano a confermare l'efficacia e la sicurezza di un medicinale in **un'ampia popolazione di pazienti (età, sesso, provenienza etc.)**
- Il disegno dello studio è molto importante perché **darà l'indicazione** al farmaco una volta che è in commercio
- Possono coinvolgere **migliaia di pazienti**, sono svolti in **molti paesi** e per svolgersi efficacemente necessitano di un'entità ingente di competenze, pertanto **sono molto costosi e richiedono molto tempo**
- Più del 50% dei farmaci che arrivano alla fase III fallisce. Il tasso globale d'insuccesso per i progetti a partire dallo stadio della scoperta è superiore al 97%

PER GLI EFFETTI COLLATERALI  
DELL'ULTIMO FARMACO CHE LE HO  
DATO PRENDA QUEST'ALTRO.  
SE POI CI FOSSERO INTERAZIONI LE  
DARÒ UN ALTRO FARMACO ANCORA  
CHE EVITI CONSEGUENZE...



NON POTREI AVERE  
INDIETRO IL MIO  
PRIMO DISTURBO??

**Grazie per l'attenzione!**  
**Ci vediamo mercoledì 27 marzo, ore 16:15**