

*XII giornata nazionale del malato oncologico  
Roma, 20 Maggio 2017*

# **La nascita di un nuovo farmaco: dalla ricerca all'uso da parte dei pazienti**

*Prof. Carlo Tomino  
IRCCS San Raffaele, Roma*

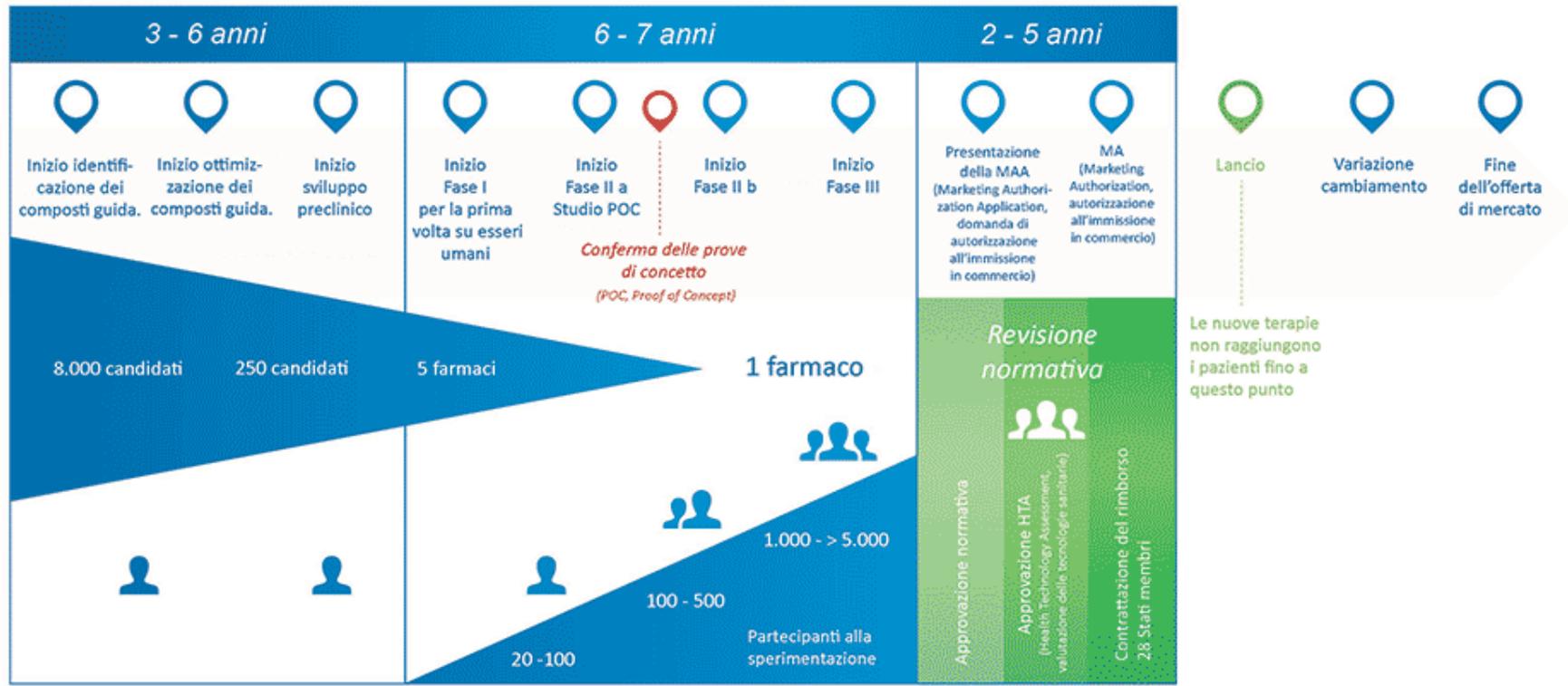
**La nascita di un nuovo farmaco è il risultato di un lungo percorso di ricerca**



# Panoramica sui punti decisionali e sulle fasi di sviluppo nella ricerca e nello sviluppo di farmaci



Quadro strategico



Ricerca e scoperta

Sviluppo preclinico

Sviluppo clinico Fase I, II e III

Gestione del ciclo di vita post-approvazione e farmacovigilanza



Coinvolgimento del paziente

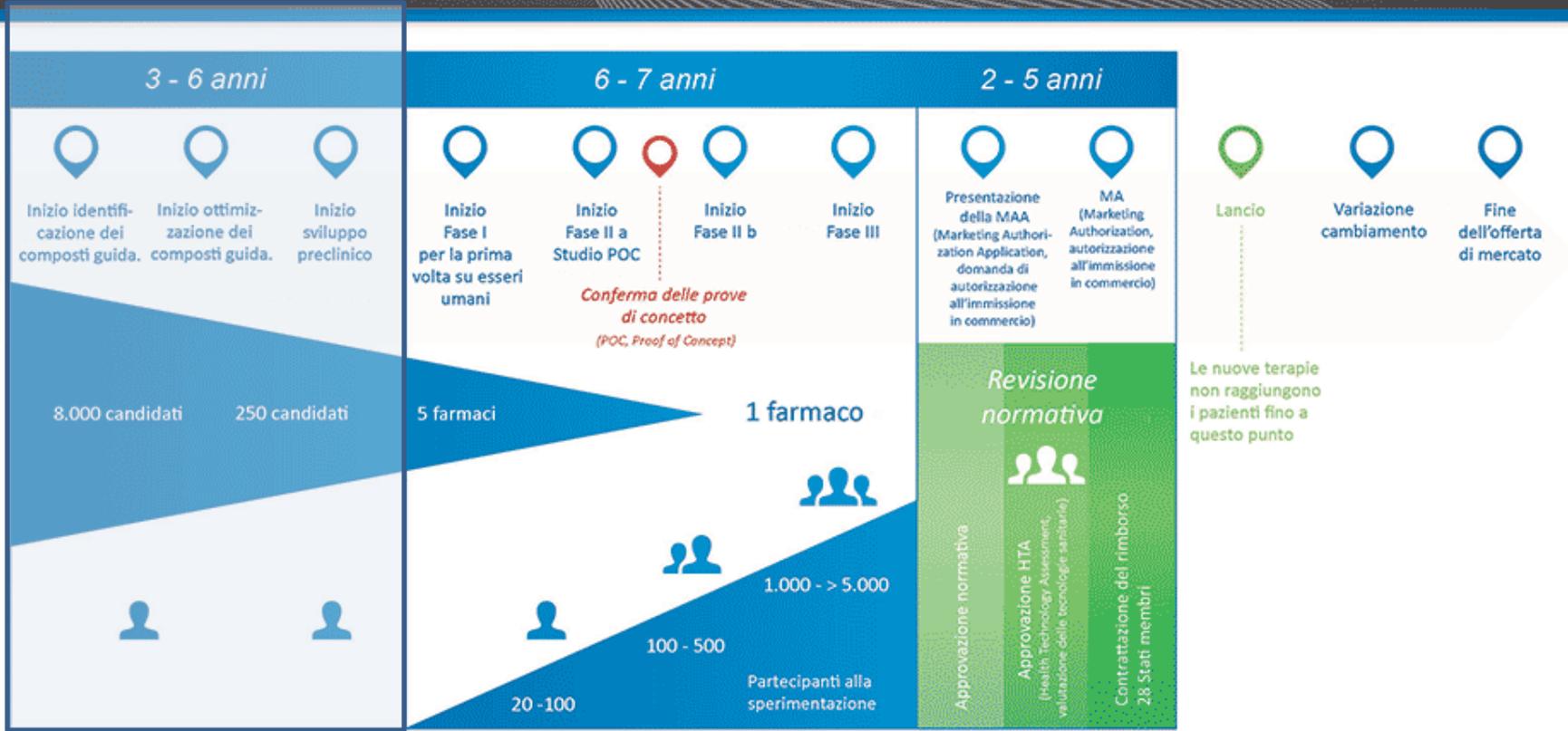


Punto di decisione

# **PRE - CLINICA**

# Panoramica sui punti decisionali e sulle fasi di sviluppo nella ricerca e nello sviluppo di farmaci

Quadro strategico



Ricerca e scoperta

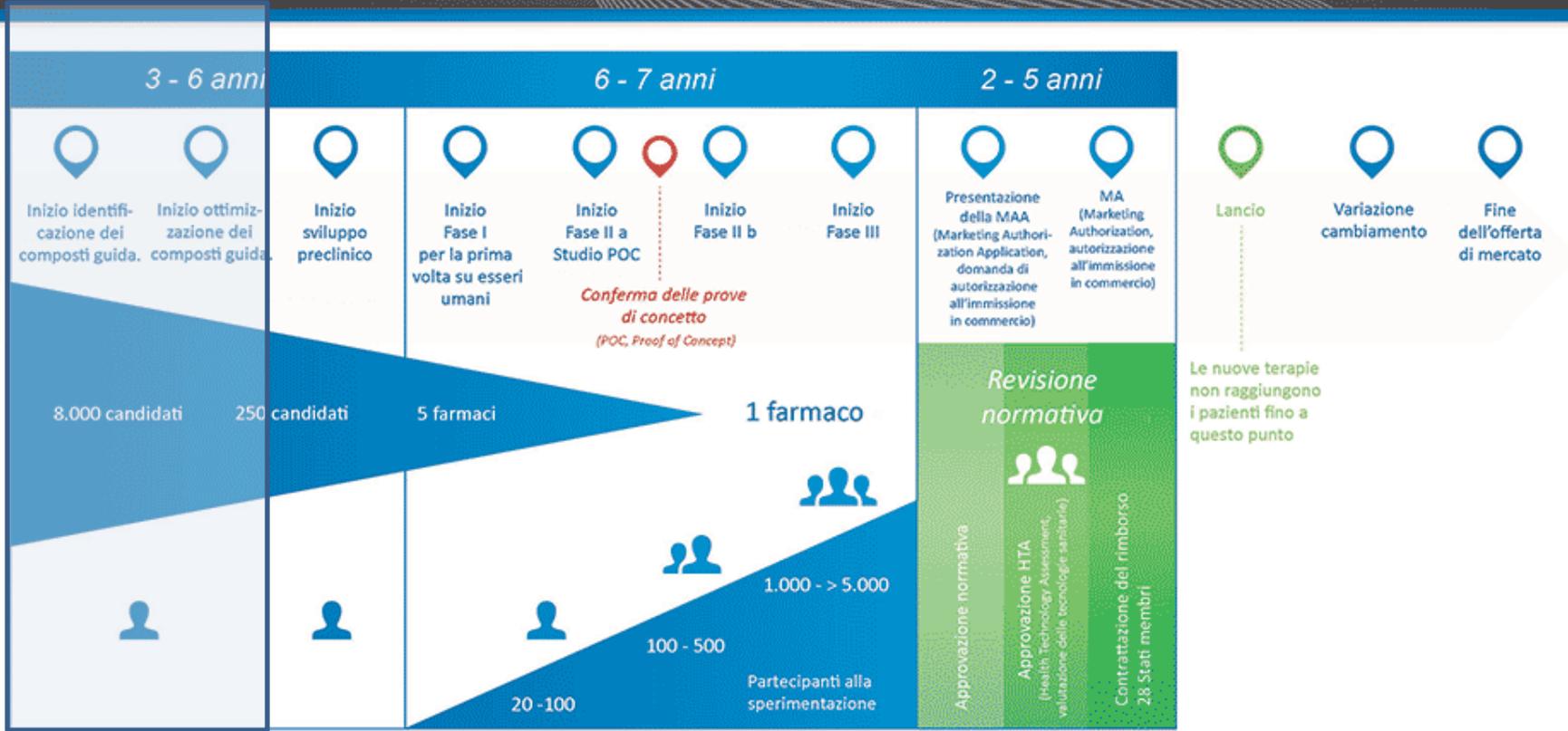
Sviluppo preclinico

Sviluppo clinico Fase I, II e III

Gestione del ciclo di vita post-approvazione e farmacovigilanza

# Panoramica sui punti decisionali e sulle fasi di sviluppo nella ricerca e nello sviluppo di farmaci

Quadro strategico

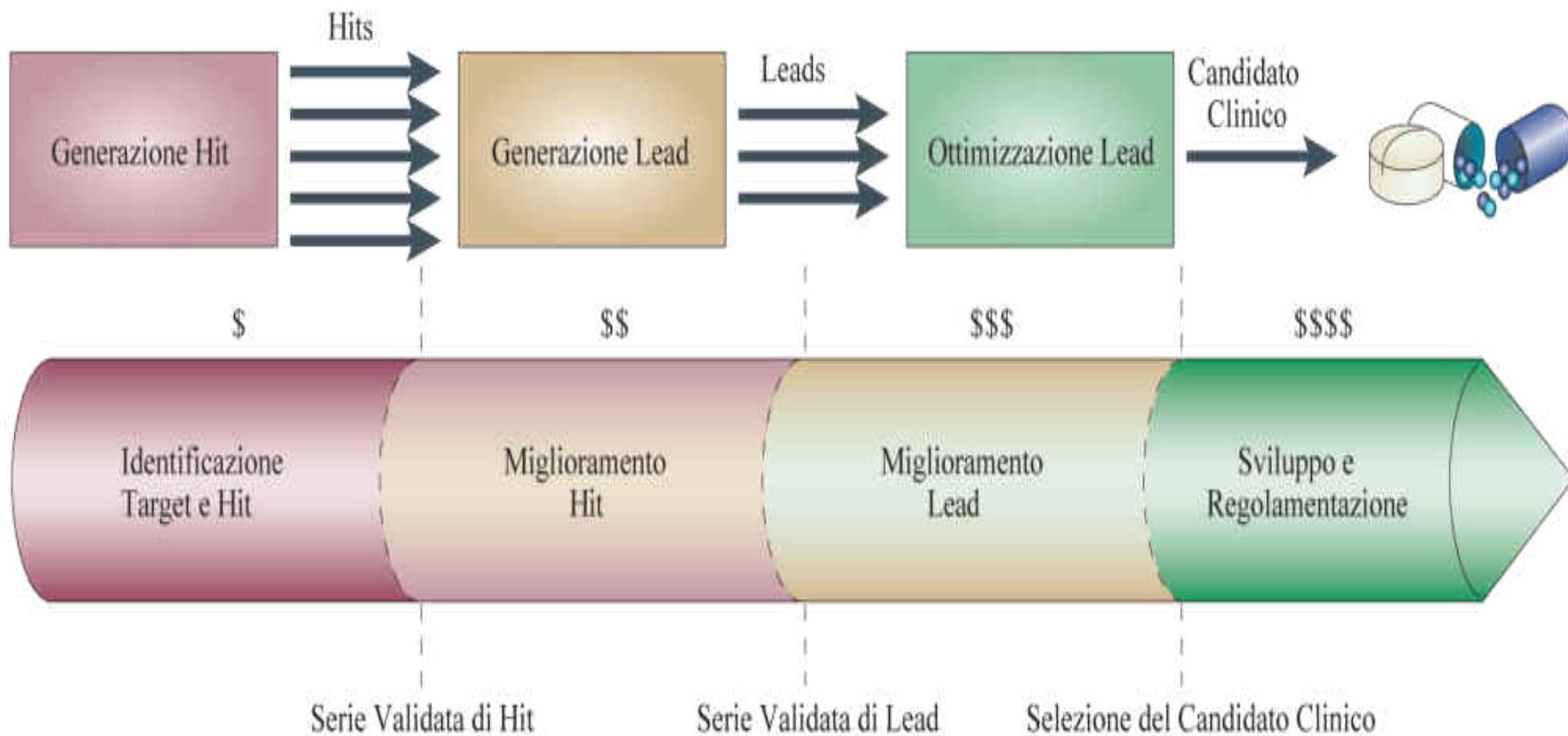


Ricerca e scoperta

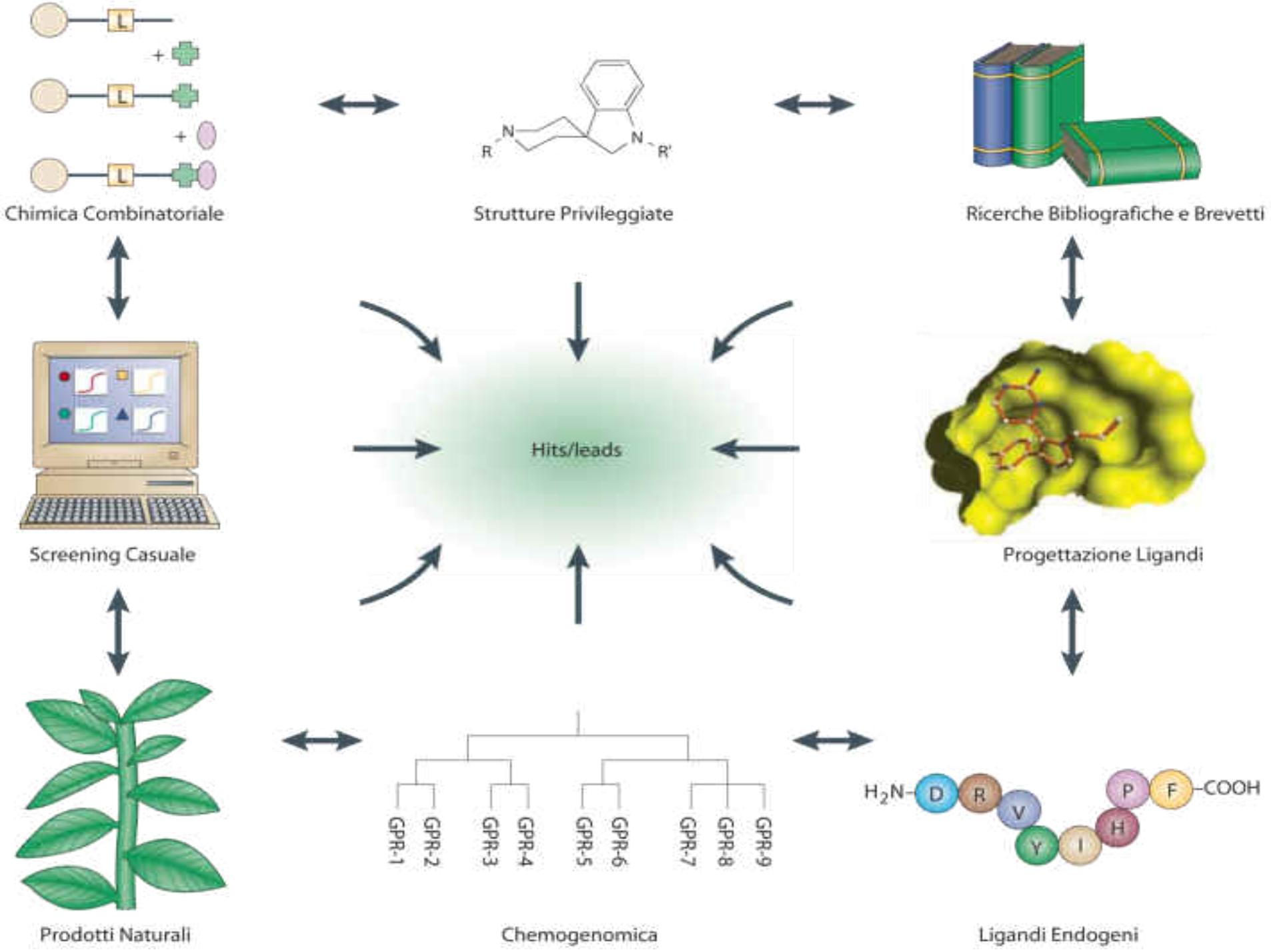
Sviluppo preclinico

Sviluppo clinico Fase I, II e III

Gestione del ciclo di vita post-approvazione e farmacovigilanza



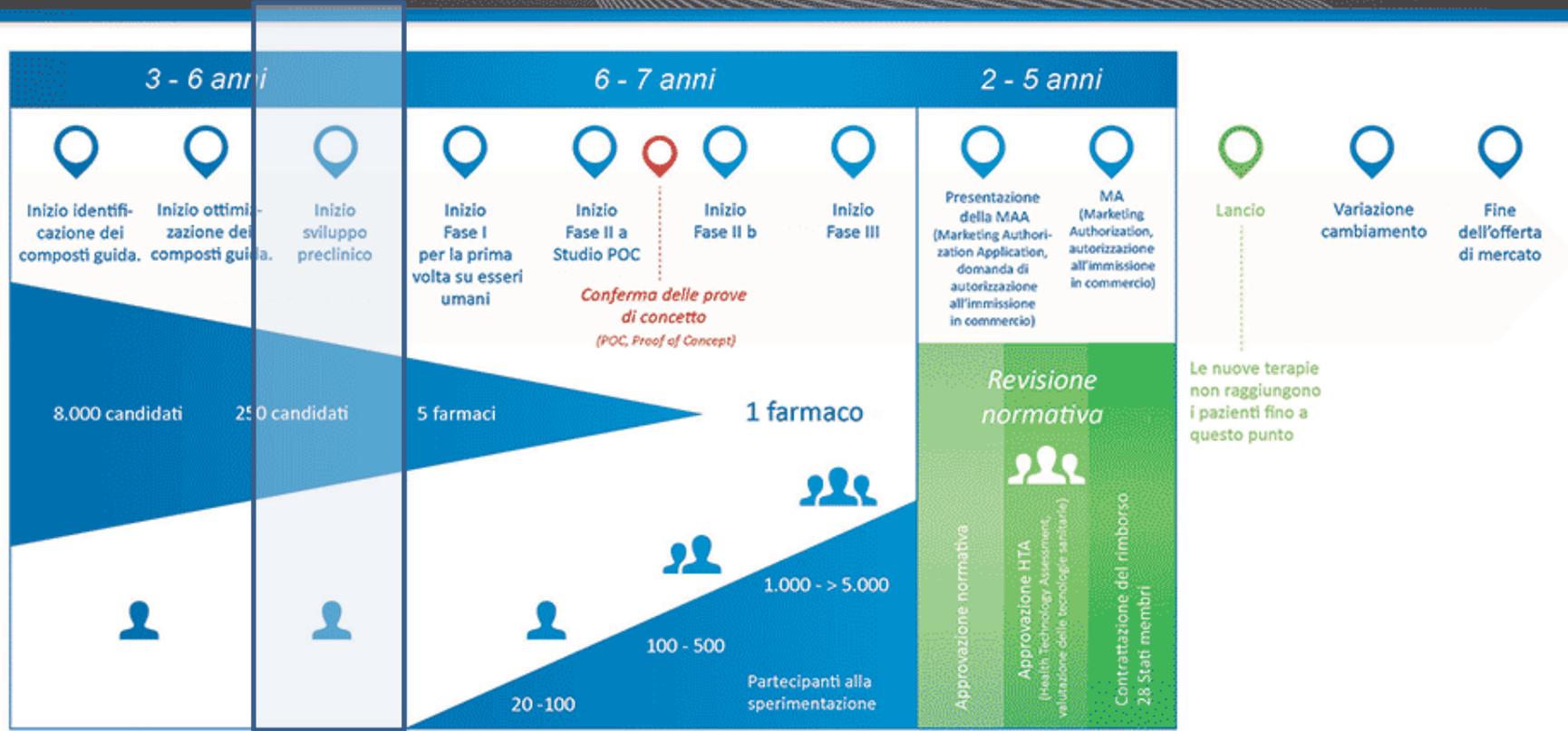
**Processo del drug discovery. Importanti punti sono la scoperta della serie di composti hit, quindi la validazione di una serie di lead e quindi la selezione del candidato da sviluppare in clinica.**



# Panoramica sui punti decisionali e sulle fasi di sviluppo nella ricerca e nello sviluppo di farmaci



Quadro strategico



Ricerca e scoperta

Sviluppo preclinico

Sviluppo clinico Fase I, II e III

Gestione del ciclo di vita post-approvazione e farmacovigilanza



Coinvolgimento del paziente



Punto di decisione



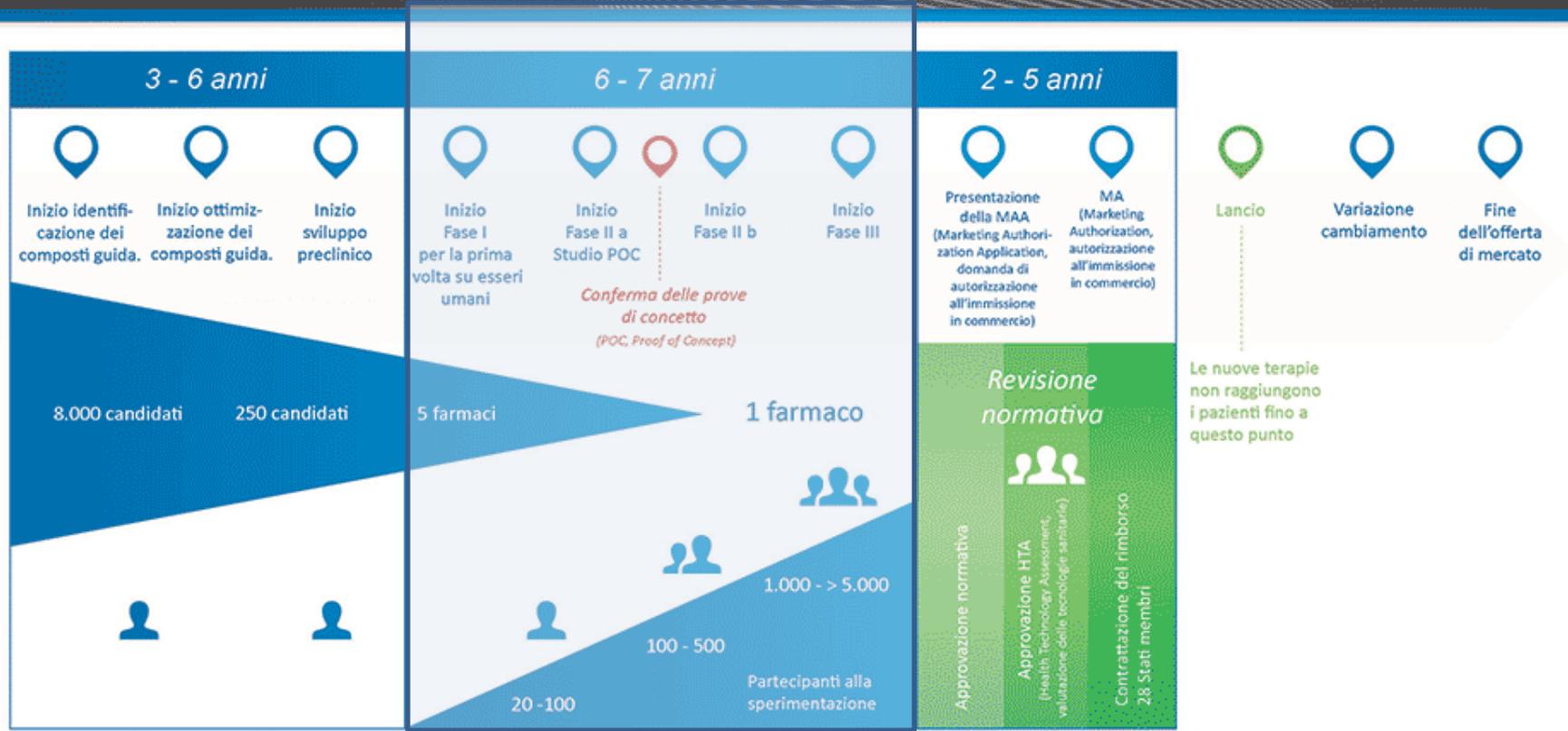
# Presentazione documenti per dare avvio alla fase CLINICA



# Panoramica sui punti decisionali e sulle fasi di sviluppo nella ricerca e nello sviluppo di farmaci



Quadro strategico



Ricerca e scoperta

Sviluppo preclinico

Sviluppo clinico Fase I, II e III

Gestione del ciclo di vita post-approvazione e farmacovigilanza



Coinvolgimento del paziente



Punto di decisione

# Classificazione e tipologia degli studi clinici interventistici

Tipo di Studio	Obiettivo dello Studio	Esempi di studi
Fase I ≈ Farmacologia clinica	<ul style="list-style-type: none"><li>•Tollerabilità</li><li>•Farmacocinetica e farmacodinamica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Dose-tollerabilità</li><li>•PK/PD</li></ul>
Fase II ≈ Studi terapeutici esplorativi	<ul style="list-style-type: none"><li>•Identificazione del dosaggio ottimale</li><li>•Attività farmacologica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Trial su un numero limitato di pazienti, end point farmacologico o clinico</li><li>•Studi dose-risposta</li></ul>
Fase III ≈ Studi di conferma	<ul style="list-style-type: none"><li>•Efficacia clinica</li><li>•Profilo di sicurezza</li><li>•Conferma rapporto dose/risposta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Studi di efficacia, randomizzati e controllati</li><li>•Studi di mortalità/morbilità</li></ul>
Fase IV ≈ Uso terapeutico	<ul style="list-style-type: none"><li>•Conferma profilo di sicurezza</li><li>•Rapporto Rischio/beneficio in popolazioni estese e/o condizioni particolari</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Studi comparativi di effectiveness</li><li>•Studi di farmacoeconomia</li></ul>

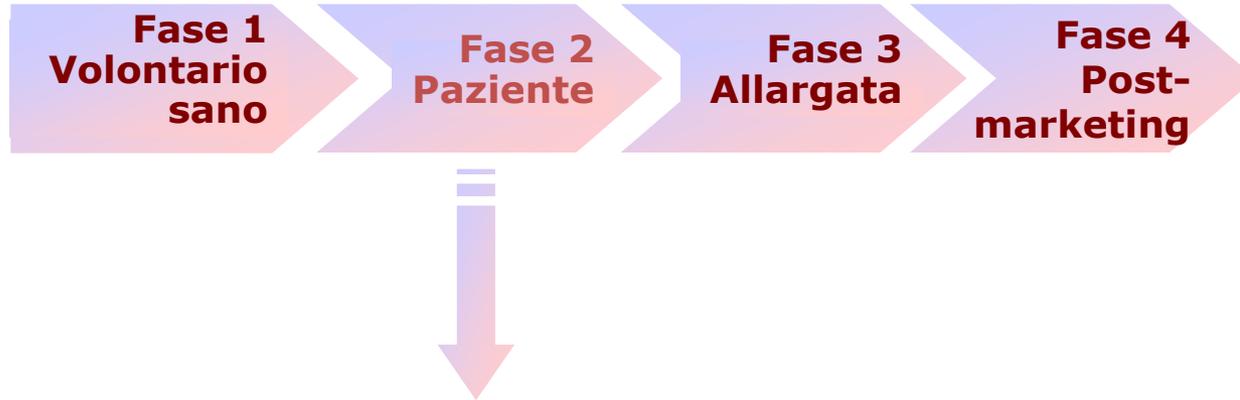
# Studi clinici



- **Obiettivi:** valutare la tollerabilità del nuovo composto e determinare le dosi (singole – ripetute) accettabili (quantità di farmaco somministrabile in assenza di eventi avversi non tollerabili)
- **Studi conoscitivi e non terapeutici**
- **Valutazioni:** tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica
- **Circa 40-50 volontari sani**



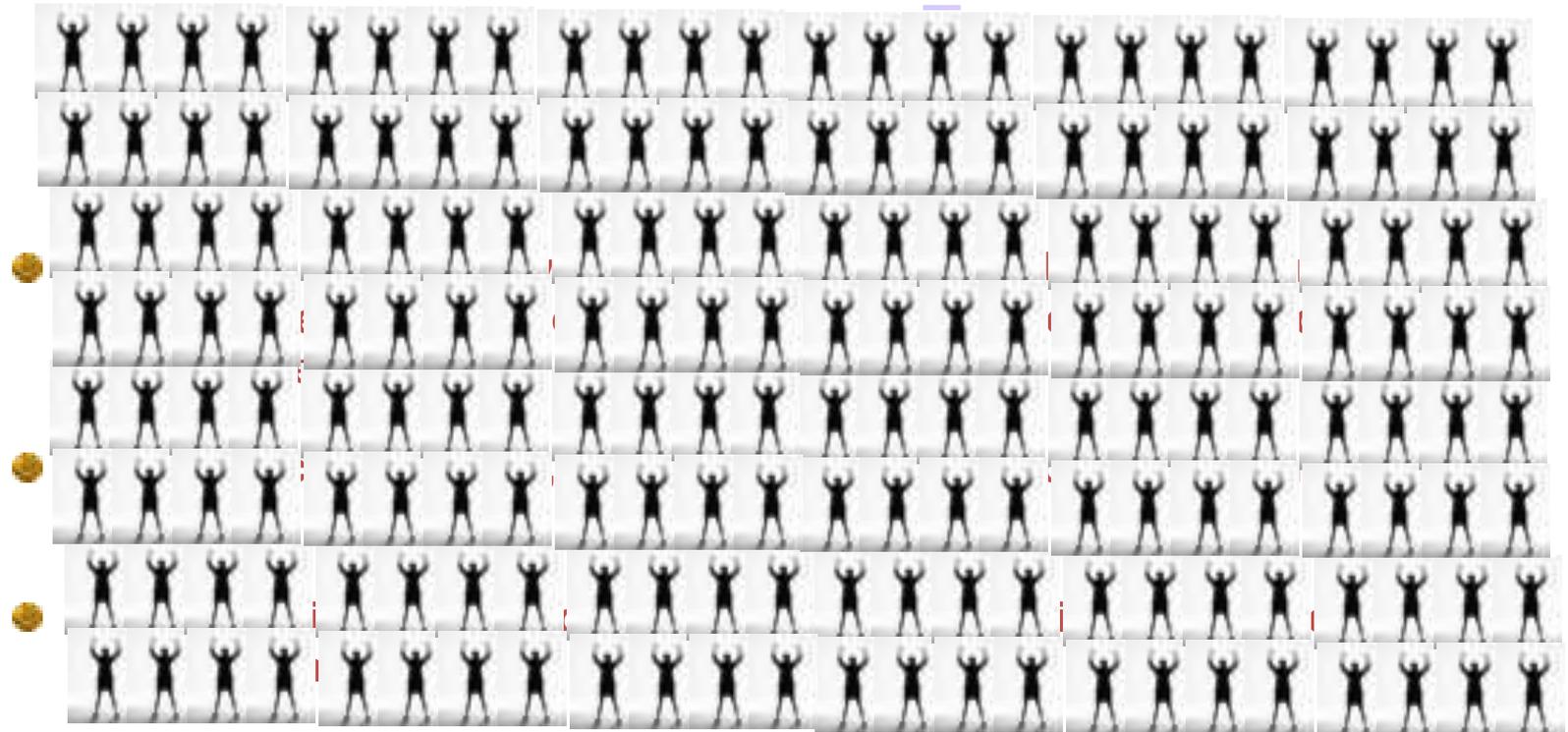
# Studi clinici



- **Obiettivi: dimostrare efficacia e tollerabilità ed identificare la posologia ottimale (dose, via di somministrazione, formulazione)**
- **Trial clinici controllati su pazienti strettamente monitorizzati, con possibile utilizzo di placebo**
- **Circa 200-300 pazienti in centri**



# Studi clinici



# Studi clinici



- **Obiettivi: farmaco-vigilanza dopo la commercializzazione del farmaco attraverso la segnalazione di eventi avversi.**

E' così facile sviluppare i  
nuovi farmaci ?



**1**

**Entra nel mercato**

**10 nell'uomo**

**100 in sviluppo**

**1.000 testati per attività**

**10.000 composti**

# I principi etici della ricerca clinica

# Principi etici

- ✚ La ricerca clinica ha una prerogativa che la rende suscettibile di un'attenta valutazione etica: il fine cui tende, lo strumento che utilizza e le circostanze in cui avviene sono l'essere umano.
- ✚ Per questo ha bisogno di regole accurate e universalmente riconosciute che costituiscono le garanzie di validità e valore scientifico, ma, prioritariamente, deve seguire precisi requisiti etici che sono inderogabili.
- ✚ Il processo della sperimentazione clinica è lungo, costoso e complesso, e coinvolge diversi attori: pazienti, ricercatori accademici e pubblici, industrie private.

# Principi etici

✚ Affinché uno studio clinico possa effettuarsi nel dialogo equilibrato e imparziale tra le parti in causa, occorre sapere che ognuna persegue uno scopo preciso e spesso non sovrapponibile agli altri.

✚ Proprio per questa possibile divergenza di interessi, è indispensabile che ci siano dei criteri internazionalmente riconosciuti ed accettati che garantiscano la credibilità dei dati, la qualità etica, scientifica e tecnica delle sperimentazioni, e salvaguardino i diritti e l'integrità dei soggetti coinvolti.

# Principi etici

✚ A questo proposito la Dichiarazione di Helsinki afferma in maniera inequivocabile che “nella ricerca su soggetti umani, le considerazioni correlate con il benessere del soggetto umano devono avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società”.

# Principi etici

## Il Comitato etico

Nel primo principio di GCP dell'ICH si afferma che “gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispettano la GCP e le disposizioni normative applicabili”. Nel sesto si dettaglia ulteriormente il concetto, affermando che “lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di una commissione di revisione dell'istituzione (IRB)/un comitato etico indipendente (IEC)”. **(vedere anche D.Lvo 211/2003)**

# Principi etici

Pertanto, per agire in conformità ai suddetti principi, il protocollo clinico e la documentazione collegata devono essere sottoposti ad una valutazione per gli aspetti scientifici ed etici da parte di un comitato indipendente dalla sperimentazione, competente per il centro clinico presso il quale deve essere svolta la sperimentazione, identificato come comitato etico indipendente

# **Ruoli e responsabilità**

 **Promotore**

 **Sperimentatore**

 **Monitor**

# Responsabilità del Promotore

-  Pianificazione dello studio
-  Gestione dello studio e della documentazione
-  Qualità e conformità
-  Prodotto in studio

# Responsabilità dello Sperimentatore

- ✚ Qualifiche e accordi
- ✚ Adeguatezza delle risorse
- ✚ Assistenza medica dei soggetti
- ✚ Aderenza al protocollo
- ✚ Prodotto in studio e randomizzazione
- ✚ Consenso Informato dei soggetti
- ✚ Documentazione e rapporti
- ✚ Rapporti sulla sicurezza
- ✚ Conclusione anticipata dello studio

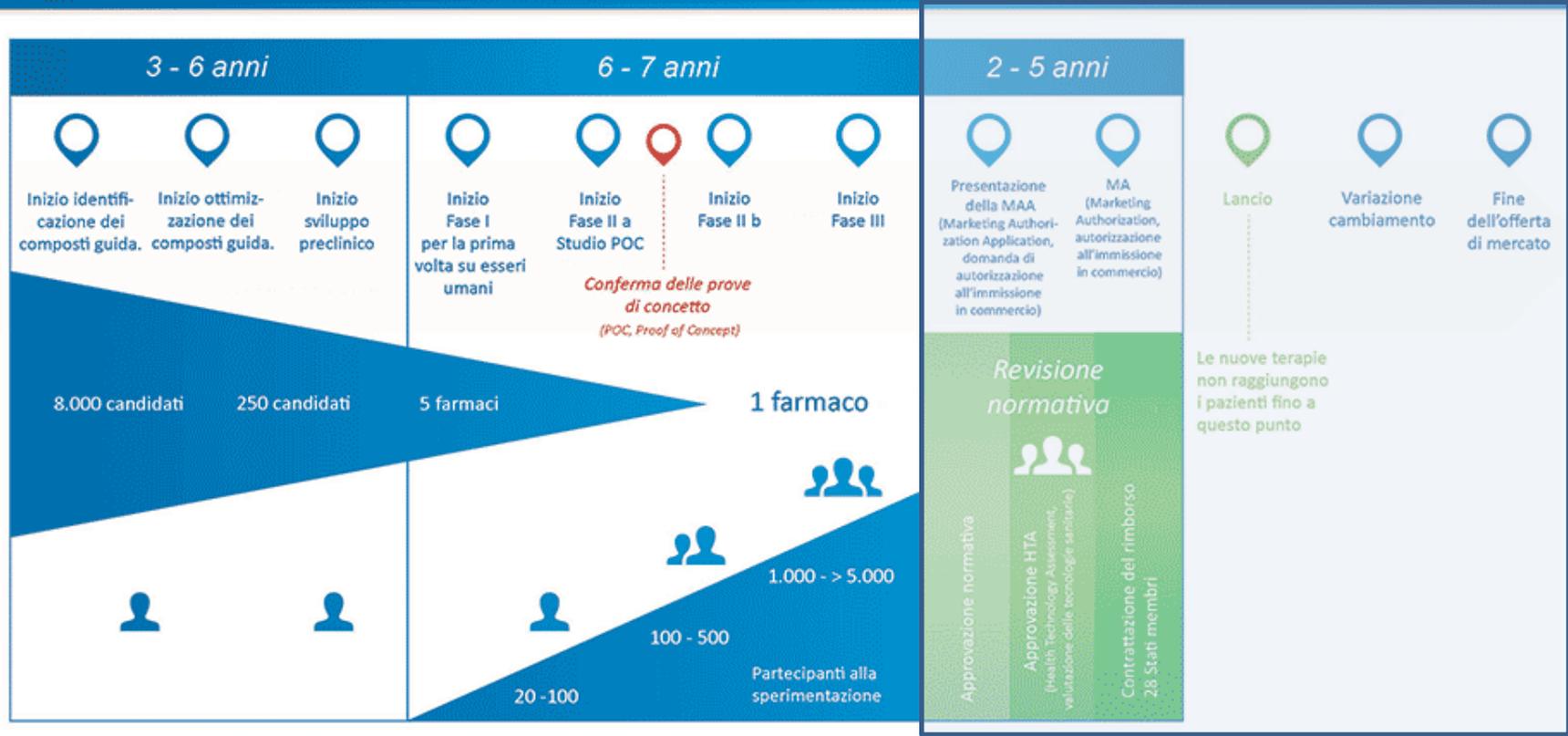
# Responsabilità del monitor

- ✚ Adeguatezza del centro clinico
- ✚ Aderenza al protocollo
- ✚ Materiale per lo studio
- ✚ Soggetti arruolati nello studio
- ✚ Documenti essenziali
- ✚ Farmaco in studio
- ✚ Registrazione dei dati
- ✚ Registrazione dei dati nella scheda raccolta dati (CRF)
- ✚ Compilazione delle CRF

**E poi? Dopo la registrazione  
che succede ?**

# Panoramica sui punti decisionali e sulle fasi di sviluppo nella ricerca e nello sviluppo di farmaci

Quadro strategico



Ricerca e scoperta

Sviluppo preclinico

Sviluppo clinico Fase I, II e III

Gestione del ciclo di vita post-approvazione e farmacovigilanza

# **Il ruolo delle Autorità Regolatorie (EMA/AIFA)**

**Registrazione, definizione del  
prezzo ed eventuale  
ammissione alla  
rimborsabilità  
(AIFA - CTS/CPR)**

# Controllo post-marketing

**Se si manifestano reazioni  
avverse (con frequenza  
maggiore di quanto  
atteso).....**

**Può essere limitata  
l'indicazione d'uso**

**Può essere ritirato il farmaco  
dal mercato**

# **L'USO (corretto) DEI FARMACI**

# PUO' AVVENIRE

- **Secondo quanto autorizzato nell'AIC**
- **Nell'ambito degli studi clinici**
- **A giudizio del medico, secondo usi "speciali"**

- Importazione di farmaci dall'estero (DM 11-2-1997)
- Legge 648/96
- Legge 94/98 (Di Bella)
- DM 8/5/2003 (Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica – cd uso compassionevole)

**In tutti i casi, c'è bisogno di avere utilizzato il farmaco in questione almeno in fase II per la medesima indicazione richiesta.**

**ATTENZIONE ALL'INSIDIA  
PIU' GRANDE .....**

# *Correttezza e coerenza delle informazioni (media) soprattutto per la popolazione anziana*



# Marzo 1815: fuga di Napoleone dall'Isola d'Elba

*Titoli del quotidiano - "LE MONITEUR"*

---



# Marzo 1815: fuga di Napoleone dall'Isola d'Elba

*Titoli del quotidiano - "LE MONITEUR"*

---



- *9 Marzo* “IL MOSTRO fugge dall’esilio”
- *10 Marzo* “L’ORCO della Corsica sbarca a Cap Juan ”
- *11 Marzo* “LA TIGRE è in gabbia. Le truppe sono pronte ad arrestarlo. Il suo miserabile tentativo sta arrivando alla fine.”
- *12 Marzo* “L’OPPRESSORE è ora a Lione. Il terrore si diffonde nel Paese”
- *18 Marzo* “L’USURPATORE è solo a 60 ore da Parigi”

# Marzo 1815: fuga di Napoleone dall'Isola d'Elba

*Titoli del quotidiano - "LE MONITEUR"*

---



- 19 Marzo *"BONAPARTE può raggiungere Parigi"*
- 20 Marzo *"NAPOLEONE arriverà a Parigi domani"*
- 21 Marzo *"L'IMPERATORE è a Fontainebleau "*
- 22 Marzo *"SUA MAESTA' L'IMPERATORE è entrato a Tuileries.  
Il popolo celebra l'evento".*

“Bisogna esigere un ostinato rigore anche nella creatività”

*Leonardo da Vinci*

***Grazie per la vostra attenzione***