

Come nasce un farmaco

Le informazioni provengono al sito ufficiale dell'AIFA (Agenzia Governativa Italiana del farmaco) integrata da considerazioni personali e fonti pubbliche (parte evidenziata)

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/come-nasce-un-farmaco>

Un farmaco è una sostanza o un'associazione di sostanze impiegata per curare o prevenire una specifica malattia.

Ma come si valuta se un medicinale è davvero efficace e, soprattutto, non arreca danni alla salute?

Per comprendere le sue proprietà, quantificare il rapporto tra gli eventuali rischi e i benefici che se ne traggono dalla sua assunzione, la molecola chimica che aspira a diventare un farmaco è sottoposta a una lunga serie di studi, condotti prima in laboratorio e su animali e poi sull'uomo. Queste ricerche, la cui durata oscilla in genere tra i sette e i dieci anni, sono a carico del "proprietario" del farmaco (il più delle volte un'industria farmaceutica) e si articolano in diverse fasi: **studi "in vitro"** e **"in vivo"** sugli animali (**sperimentazione preclinica**) e studi cosiddetti di **fase 1**, di **fase 2** e di **fase 3** eseguiti sull'uomo (**sperimentazione clinica**).

La sperimentazione preclinica

Questa fase della sperimentazione è utile per osservare come si comporta e qual è il livello di tossicità della molecola su un organismo vivente complesso: quale è la via di somministrazione, come viene assorbita e successivamente eliminata.

Inizialmente sono eseguiti gli **studi "in vitro"** al fine di comprendere le caratteristiche della

molecola chimica da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco. In pratica, **la sostanza viene messa in provetta insieme a colture cellulari o a microrganismi e sottoposta a una serie di test. Questi esperimenti vengono eseguiti in laboratori altamente specializzati.** **Allora le metodiche alternative/sostitutive in vitro esistono !**

Soltanto quando si è appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici si può passare alla sperimentazione sugli animali (**studi “in vivo”**).

La sperimentazione clinica

Fase 1

Ha inizio con lo studio di **fase 1** la sperimentazione del **principio attivo** sull'uomo che ha lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale.

“In genere, questi studi sono condotti in pochi centri selezionati, **su un numero limitato di volontari sani, in età non avanzata, per i quali è documentata l'assenza e valutata la non predisposizione a malattie.** L'obiettivo principale è la valutazione degli effetti collaterali che possono essere attesi considerando i risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo.

I volontari vengono divisi in più gruppi, ciascuno dei quali riceve una diversa dose di farmaco (in genere crescente), per valutare gli eventuali **effetti indesiderati** della sostanza in relazione alla quantità somministrata. Se oggetto della sperimentazione sono gravi patologie (per esempio tumori, AIDS, eccetera), questi studi possono essere condotti direttamente su pazienti che ne sono affetti e per i quali il farmaco è stato pensato”.

“I limiti scientifici della Fase 1 sono legati al fatto che il farmaco è sperimentato su uomini sani con età compresa tra 18 e 45 anni e senza alcuna patologia sottostante” cosa che non corrisponde “statisticamente” e nella realtà alla popolazione su cui il farmaco è utilizzato. Questo tipo di approccio scarsamente scientifico ha determinato il disastro del Vioxx e degli altri farmaci anti-infiammatori “cosiddetti anti-COX 2”. Tali farmaci negli animali, che non soffrono di patologie coronariche o aterosclerosi, e nei volontari in quella fascia di età ed in buona salute non hanno causato alcun effetto tossico. Nell' uomo dopo i 50 anni , il più frequente utilizzatore di anti infiammatori si stima abbia causato più di 140mila decessi (infarto miocardio ed ictus) per concomitante patologia vascolare (ben più dell'ultimo

Tsunami).

In medicina veterinaria l'uso di anti-infiammatori anti-COX 2 è diffuso e tali farmaci presentano un profilo di sicurezza migliore dei tradizionali anti-infiammatori. In medicina umana devono essere usati invece con estrema cautela”

I limiti etici sono che tale sperimentazione viene effettuata su volontari pagati che si sottopongono a questo rischio per motivi di necessità economica.

Farmaci test e tanti soldi parlano le cavie umane

Un sito raccoglie le storie del business dei volontari nelle sperimentazioni farmacologiche. Ecco come vivono di *BENEDETTA PERILLI*

In uno studio recentemente pubblicato sulla rivista [New Scientist](#) si apprende che sono soprattutto disoccupati, studenti, persone con debiti e, come nuovo trend, anche immigrati illegali e senz'atetto. Aspetto, questo, che allarma non poco parte dei ricercatori scientifici e bioeticisti, che individuano nell'esigenza economica di queste persone un incentivo a sottoporsi a continui test, senza però rispettare i tempi e le corrette norme sanitarie.

<http://www.repubblica.it/2009/10/sezioni/scienze/cavia-umana/cavia-umana/cavia-umana.html>

Indiani usati come cavie. Bufera sui big del farmaco

"I risultati della nostra indagine", dice il rapporto citato, "forniscono forti indizi che le grandi case farmaceutiche, di biotecnologia e di tecnologia medica vedono molto più potenziale in paesi di nuovo sviluppo", come l'India, ma anche il Brasile, la Russia o la Cina. Alcuni malati indiani, continua l'articolo del Tagesspiegel, sono persino coscienti di rischiare la morte lasciandosi utilizzare come cavie, ma accettano il pericolo in cambio delle cure gratuite. Secondo il sito web India Times, che cita fonti del ministero della Sanità indiano, l'anno scorso **668 persone sarebbero morte** a seguito di test di farmaci cui sono state sottoposte, mentre nel 2007 la cifra era di 137 persone. Si tratta soprattutto di poveri, che vivono negli slum, e che non godono di assistenza sanitaria

http://www.repubblica.it/economia/finanza/2011/11/07/news/indiani_usati_come_cavie_bufera_sui_big_del_farmaco-24594230/index.html?rss

I forzati dei farmaci il business delle cavie umane

“Secondo il registro dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), l'unica autorità nazionale europea che pubblica i dati ogni anno, nel 2008 si sono fatti 46 studi di Fase 1, prevalentemente su malati oncologici. Meno di 10 hanno riguardato volontari sani. Se si tiene conto anche delle

Fasi 2, 3 e 4, che coinvolgono molte più persone, di solito affette dalla patologia che si vuol curare, il numero sale a 850. Sempre molto basso. Paesi come l'Inghilterra e la Germania, o comunque nordeuropei, superano abbondantemente i 200 studi di Fase 1 sui volontari ogni anno. La piccola Svizzera ne fa circa 150.

I centri che da noi conducono il primo passo della sperimentazione sull'uomo sono pochi: Verona, Chieti, Cagliari, Pisa, Catania e presto anche Sacco e San Raffaele di Milano. Quello più importante per quanto riguarda i volontari sani sta all'ospedale di Verona ed è diretto da Stefano Milleri. Perché nel nostro paese la ricerca farmaceutica è rimasta così indietro? "Scontiamo il fatto che l'Università italiana ha sempre puntato sulla ricerca di base preclinica - dice il ricercatore - Abbiamo meno strumenti. Basta considerare che un centro come il nostro, tra i più grandi in Italia, ha 14 letti, contro i 24 del più piccolo inglese o tedesco, dove normalmente i posti sono 60. Dobbiamo muoverci se non vogliamo perdere l'ultimo treno. Sono già partiti a fare Fase 1 paesi come India o Cina, la cui sicurezza dei protocolli lascia molti dubbi".

http://www.repubblica.it/cronaca/2010/07/16/news/inchiesta_farmaci-5618527/

Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto (profilo beneficio/rischio) allora può passare alle successive fasi della sperimentazione

"Non è chiaro chi e come possa giudicare accettabile il rischio che altri corrono"

Fase 2

Nello studio di **fase 2** (definito anche terapeutico-esplorativo) comincia ad essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati. Questa fase serve inoltre a comprendere quale sarà la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri (come, ad esempio, la pressione sanguigna) considerati indicatori della salute del paziente.

Negli studi di fase 2 la sostanza è somministrata a soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato.

I soggetti “arruolati” per lo studio vengono generalmente divisi in più gruppi, a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco e, quando è eticamente possibile, un **placebo** (vale a dire una sostanza priva di efficacia terapeutica). Per evitare che la somministrazione del placebo influenzi le aspettative dei partecipanti, le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza sono condotte senza che paziente (si parla così di studio in cieco singolo), o medico e paziente (studio in doppio cieco), conoscano il tipo di trattamento ricevuto o somministrato.

Questa fase dura circa un paio d'anni.

Questa seconda fase è utile quindi a dimostrare la non tossicità e l'attività del nuovo **principio attivo** sperimentale.

Ci sono però ancora altri quesiti a cui bisogna dare una risposta: ma il farmaco quanto è efficace? Ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio? E qual è il rapporto tra rischio e beneficio?

“Si ripete la ricerca della non tossicità nonostante fase 1 e pre-clinica. A cosa servono allora entrambe ?”

Fase 3

A tutte queste domande si risponde con lo studio di **fase 3** (o terapeutico-confermativo). In questo caso non sono più poche decine i pazienti “arruolati”, ma centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un **placebo** (sostanza priva di efficacia terapeutica), con altri farmaci già in uso, o con nessun trattamento.

La tipologia di studio di riferimento in questa fase è lo **Studio clinico** controllato randomizzato.

Si tratta di un tipo di studio in cui ai pazienti viene assegnato casualmente (in inglese random) il nuovo **principio attivo** o un farmaco di controllo (in genere il trattamento standard per quella specifica patologia oggetto della ricerca).

Lo **studio clinico** controllato randomizzato è molto affidabile nel definire l'efficacia di un

medicinale. Infatti, l'attribuzione casuale del nuovo farmaco o del farmaco di controllo garantisce che i due gruppi siano simili per tutte le caratteristiche salvo che per il medicinale assunto. Dunque, alla fine della sperimentazione, sarà possibile attribuire ogni differenza nella salute dei partecipanti esclusivamente al trattamento e non a errori o al caso.

Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l'insorgenza, la frequenza e gravità degli **effetti indesiderati**. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura dei mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è invece spesso più lungo, arrivando in qualche caso a 3-5 anni.

"in questa fase il 50 % dei farmaci ritenuti validi dagli Sperimentatori sul modello animale e umano in fase 1 e 2 vengono scartati dai Clinici"

Autorizzazione all'immissione al commercio

Quando infine il nuovo farmaco ha dimostrato di avere un'efficacia sufficiente in rapporto agli eventuali rischi (rapporto rischio/beneficio), tutti i dati derivati dalle valutazioni precliniche e cliniche sono raccolti in un dossier che viene sottoposto all'autorità competente (per l'Italia l'AIFA), per richiederne la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione.

Fase 4 POST MARKETING

Il farmaco è in commercio, ma non viene lasciato solo: è sotto osservazione per i primi anni di utilizzo, nell'eventualità che compaiano effetti nocivi rarissimi e inaspettati.

La fase 4 è detta della "sorveglianza post marketing" perché viene attuata dopo l'immissione in commercio. In questa fase, che può durare qualche anno, si valutano le reazioni avverse più "rare", quelle che negli studi clinici, per quanto ampi siano stati, non potevano emergere, ma che con l'uso di massa del nuovo farmaco possono diventare rilevabili.

http://www.farmaci-e-vita.it/cap_2_2_8.aspx?cap=2¶g=cap2parag2

MA:

Nei soli U.S.A., ogni anno, muoiono 106mila persone per gravi reazioni avverse ai farmaci,

non per errore di posologia o altro ma proprio per la reazione avversa del consumatore al singolo composto farmacologico prescritto, ed oltre 2 milioni vengono ricoverate per gli stessi motivi con effetti reversibili ed irreversibili [1].

Nei paesi dell'U.E. si registrano 197mila decessi con numerosi milioni di ricoverati [2]. Considerando inoltre il resto del mondo, Africa, Asia, Oceania, Sud America, Messico e Canada, ci si può benissimo rendere conto dell'entità del problema. Il 51% dei farmaci commercializzati ogni anno nei soli U.S.A. manifesta serie ADRs nella popolazione, più della metà delle molecole immesse sui mercati [3].

popolazione umana mondiale per via di farmaci che dovrebbero fungere da rimedio alle precarie condizioni di salute di milioni di individui e che invece ne cagionano la sofferenza, l'angoscia e in molti casi perfino la morte. Come se non bastasse, le gravi reazioni avverse ai farmaci sono seriamente sottostimate e non vengono registrate nella loro cifra reale [4] [5] [6]. Indi per cui, è ragionevole ipotizzare numeri ancora più elevati ed impressionanti.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) riferisce che il 60% circa delle ADRs sono prevenibili [7], il che significa che, a livello globale, quasi la metà delle gravi reazioni avverse ai farmaci non sono il risultato di errori di sorta, ma sono imputabili direttamente all'effetto tossico che il composto farmacologico ha sortito sulla popolazione. In aggiunta a servizi adeguati per il loro trattamento, le ADRs impongono un elevato onere finanziario per l'assistenza sanitaria a causa delle cure ospedaliere dei pazienti danneggiati. Alcuni paesi spendono fino al 15-20% del loro budget ospedaliero per via di complicazioni dovute ai farmaci [8].

[1][Starfield B. Is US health really the best in the world? JAMA. 2000 Jul 26;284(4):483-5. - <http://silver.neep.wisc.edu/~lakes/iatrogenic.pdf>]

[2][European Commission, Brussels, 10 december 2008, Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines - http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/memo_pharmacovigilance_december_2008_en.pdf]

[3][Moore T.J., Psaty BM. e Furberg CD. Time to act on drug safety. JAMA, 279: 1571-1573, 1998 - <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=187529>]

[4][Hazell L, Shakir SA, Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review, Drug Saf. 2006;29(5):385-96 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16689555>]

[5][D.A. Kessler, FDA, introducing medwatch:a new approach to reporting medication and adverse effects and product problems, JAMA, 269, 1993, pp. 2765-2768 - <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/UCM201419.pdf>]

[6][Archibald K, Coleman R, How human biology can prevent drug deaths. New Scientist, 17 December 2012, Magazine issue 2895 - <http://www.newscientist.com/article/mg21628950.200-how-human-biology-can-prevent-drug-deaths.html#.UuJt8BAuLIU>]

[7][New learning guide will help doctors recognise and report drug side effects, BMJ - <http://group.bmj.com/group/media/latest-news/new-learning-guide-will-help-doctors-recognise-and-report-drug-side-effects>]

[8][White T. et al., Counting the cost of drug-related adverse events. Pharmacoeconomics,

1999,15(5). 445-458 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10537962>]

VOI NON LO SAPETE MA LE VERE CAVIE SIAMO NOI