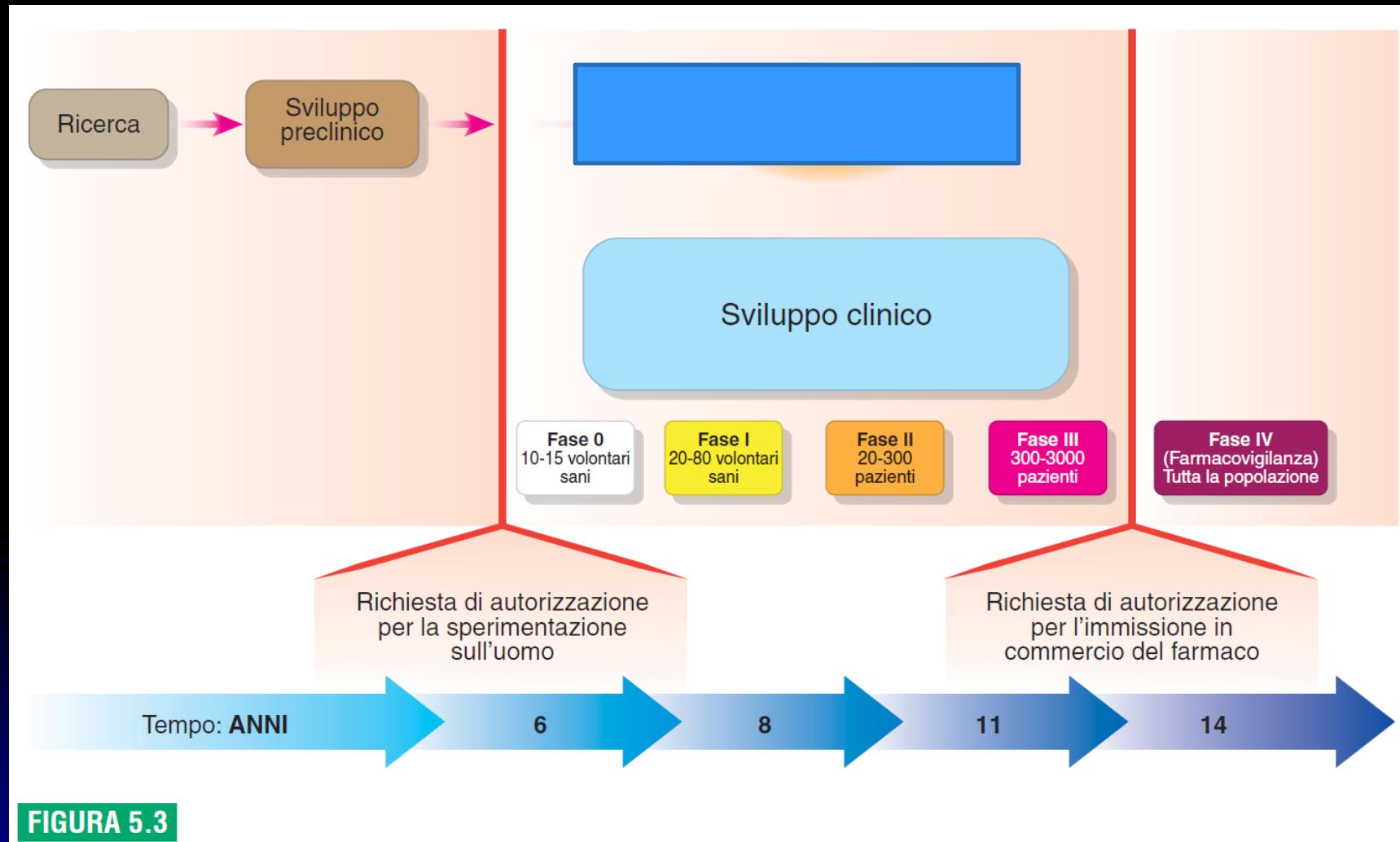


**Ricerca preclinica:** prima di entrare nella fase clinica un farmaco, così come un preparato a base di droghe vegetali, viene sperimentato *in vitro* (su cellule o tessuti) ed *in vivo* (su animali da laboratorio) al fine di identificare il meccanismo d'azione del prodotto, la farmacocinetica (individuare la migliore via di somministrazione del prodotto, come viene assorbito, distribuito nell'organismo, metabolizzato ed eliminato) e, cosa più importante, ottenere una prima indicazione sull'efficacia terapeutica . **La durata degli studi preclinici è in media di 5-6 anni** e solo una piccola percentuale delle molecole testate sugli animali passa, per il suo potenziale terapeutico, alla sperimentazione sull'uomo. Solo dopo che siano state ottenute sufficienti informazioni sulle caratteristiche del prodotto, sulla sua efficacia e sulla sua sicurezza preclinica ed un comitato etico ha dato la sua autorizzazione, si procede alla sperimentazione clinica

**La sperimentazione clinica si divide in 5 fasi**

# Fasi della sperimentazione dei farmaci.



**FIGURA 5.3**

# FASE 0

**Fase 0.** Gli studi di Fase 0, introdotti recentemente in accordo con le linee Guida U.S.A della FDA sulla ricerca di nuovi farmaci, sono stati progettati sia per accelerare il processo di sviluppo dei farmaci promettenti e quindi stabilire in tempi rapidi se il farmaco agisca sui soggetti umani, sia per **ridurre i costi della ricerca**. Tale fase permette di classificare i farmaci candidati e decidere quale abbia i migliori parametri farmacocinetici e quindi proseguire la sperimentazione clinica. Gli studi di Fase 0 si basano sulla somministrazione di singole **dosi sub-terapeutiche** del farmaco in un numero limitato di soggetti (10-15 individui) e per un **tempo inferiore alla settimana** e, pertanto, non forniscono dati sulla sicurezza e sulla efficacia (essendo la dose troppo bassa per poter fornire qualunque effetto terapeutico), che verranno valutati nelle fasi successive, ma dati preliminari sulla farmacocinetica.

# Scopo della Fase 0

Aumentare il livello di conoscenze  
all'interfaccia preclinica/clinica

- Farmacocinetica
- Farmacodinamica (Target-drug interaction)
- Biodistribuzione

## Utilità della Fase 0 (2)

- Eliminare candidati “unfit” dal punto di vista farmacologico
- Esempi
  - no effetto target
  - cattiva bioavailability
  - clearance troppo rapida

***Fail fast, fail early***

# FASE 1

**Fase 1.** Gli studi di Fase 1 hanno lo scopo principale di valutare la **sicurezza** e la **tollerabilità** del farmaco ed allo stesso tempo determinarne la **farmacocinetica** e la **farmacodinamica**. In questa fase si stabiliscono le dosi accettabili, singole o ripetute, che non siano causa di eventi avversi, e la massima dose tollerabile. Pertanto, nello studio di Fase 1, si vanno ad evidenziare eventuali effetti indesiderati del farmaco in funzione del dosaggio. Lo studio di Fase 1 viene effettuato in generale su un numero limitato di **volontari sani adulti** (20-80 individui). Come lo studio di Fase 0, lo studio di Fase 1 è uno **studio conoscitivo e non terapeutico**. La durata della sperimentazione di Fase 1 è in media di 1-2 anni.

# FASE I

## OBIETTIVI

- Tollerabilità nell'uomo
- Dati di Farmacocinetica
- Schema di dosaggio da impiegare nella fase II

## SOGGETTI

- Da 20 a 80 volontari sani

## DURATA

- 1-2 anni

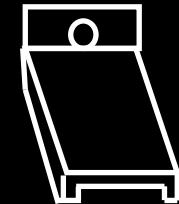
## DISEGNO

- Non controllato

# FASE 2

**Fase 2.** Confermata la sicurezza del farmaco dallo studio di Fase 1, si passa allo studio di Fase 2 che ha lo scopo principale di valutare l'efficacia terapeutica del farmaco e proseguire con la valutazione sulla sicurezza. Negli studi di Fase 2, l'efficacia del farmaco si valuta su un numero ristretto di pazienti (20-300) affetti dalla malattia o dalla condizione clinica per la quale il farmaco è proposto. In questa fase vengono effettuati inizialmente studi in aperto, ossia privi di un gruppo di controllo, finalizzati ad individuare le dosi efficaci e la posologia ottimale e successivamente studi controllati (con placebo o farmaco di riferimento). La durata dello studio di Fase 2 si attesta all'incirca intorno ai 2 anni

# FASE 2



## OBIETTIVI

- **Definizione dell'efficacia e tollerabilità nei pazienti**
- **Individuazione del rapporto dose/effetto**

## SOGGETTI

- **20-300 pazienti**

## DURATA

- **2 anni**

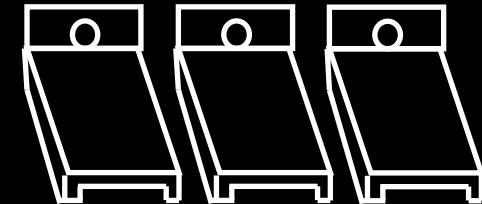
## DISEGNO

- **Non controllato**

## **FASE 3**

Gli studi di Fase 3 hanno l'obiettivo di approfondire il profilo di efficacia e di tollerabilità del trattamento su un campione di pazienti più ampio (300-3000 pazienti) e di valutare il **rapporto rischio/beneficio del farmaco**. In questa fase vengono anche definiti gli schemi posologici per la commercializzazione e si analizzano eventuali interazioni con altri farmaci. Pertanto, gli studi di Fase 3 hanno lo scopo precipuo di effettuare la valutazione definitiva sull'efficacia del farmaco. Gli studi di Fase 3 sono generalmente **multicentrici** (cioè condotti in molti centri clinici allo scopo di reclutare un numero elevato di pazienti) **randomizzati e controllati** (Confrontano il nuovo farmaco con trattamenti esistenti o con un placebo al fine di dimostrare la sicurezza e l'efficacia del nuovo medicinale). La durata dello studio si attesta intorno ai **2-4 anni**. Alla fine di questa fase, qualora i risultati siano positivi, l'azienda farmaceutica effettua la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco.

# FASE III



## OBIETTIVI

- **Acquisizione di dati di efficacia e tollerabilità su un ampio campione (anche in relazione ai trattamenti disponibili)**
- **Interazioni farmacologiche prevedibili**
- **Definizione finale del rapporto dose/effetto**

## SOGGETTI

- **300-3000 pazienti**

## DURATA

- **2-4 anni**

## DISEGNO

- **randomizzato, controllato**

**LO SVILUPPO CLINICO DI UN FARMACO PRIMA DELLA SUA EVENTUALE INTRODUZIONE SUL MERCATO, PRESENTA UNA SERIE DI LIMITAZIONI INTRINSECHE CARATTERIZZATE DA:**

- 1) Breve durata della sperimentazione clinica**
- 2) Popolazione selezionata**
- 3) Indicazione ristretta**
- 4) Ambiente della sperimentazione**
- 5) Numero ristretto di pazienti**
- 6) Impossibilità di evidenziare eventi avversi rari o Comunque con bassa incidenza (es: 1/10000)**

## **Fase 4 o Farmacovigilanza**

Gli studi di Fase 4 o Farmacovigilanza sono studi di sorveglianza post-marketing (cioè studi su un farmaco dopo l'immissione in commercio) che hanno l'obiettivo di monitorare il farmaco nelle sue reali condizioni d'uso (cioè valutare l'effetto del farmaco sulla popolazione generale che utilizza il farmaco) al fine di ottenere informazioni sulla sicurezza del medicinale utilizzato a lungo termine e quindi di garantire in ultimo la sicurezza e l'efficacia dei medicinali in commercio. Rispetto agli studi di Fase 3, dove le condizioni sperimentali sono controllate (il numero di soggetti esposti è limitato, la popolazione oggetto di studio è selezionata e la durata del trattamento è generalmente breve), gli studi di Fase 4 prendono in considerazione un numero illimitato di pazienti con diverse caratteristiche e/o patologie ed hanno una lunga durata che permette di individuare eventi avversi rari o quelli che si verificano dopo lungo tempo.

# FARMACOVIGILANZA

Monitoraggio dei farmaci dopo  
l'immissione in commercio

Studio post-marketing



Valuta il rischio dei farmaci e monitorizza la incidenza di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico.

1961 – Talidomide / Focomelia - 10 000  
casi

# La tragedia della talidomide: pietra miliare della Farmacovigilanza

Le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti (**focomelia, amelia**).

La prima segnalazione pubblicata su una rivista scientifica di larga diffusione (Lancet, 16 dicembre 1961) venne dal **Dott. W.G. McBride**, un ginecologo australiano. Poco tempo dopo, il farmaco venne ritirato dal mercato.



**I°caso di segnalazione spontanea**

La farmacovigilanza ha acquisito notevole importanza in Europa dopo la catastrofe della **talidomide**. Negli anni cinquanta i barbiturici erano comunemente usati come ipnoinducenti e, a causa del loro ristretto margine di sicurezza, si associano a un'alta mortalità in caso di sovradosaggio – un effetto avverso di tipo A secondo la classificazione di Rawlins e Thomson consistente in un danno immediato, con possibile mortalità, determinato da una combinazione di tossicologia, dose e suscettibilità individuale. Si pensava che la talidomide causasse una minore depressione cardio-respiratoria rispetto ai barbiturici ai dosaggi ipnoinducenti, tanto che nel 1957 venne introdotta sul mercato come "il sonnifero sicuro". Soprattutto, fu ampiamente utilizzato in donne in gravidanza nella terapia delle nausea, grazie anche a una pubblicità che sottolineava la "sicurezza" del prodotto.

I suoi effetti sullo sviluppo fetale inattesi e **non correlati al meccanismo d'azione** causarono una epidemia "ritardata" di focomelia nei neonati. Nonostante la focomelia fosse immediatamente apprezzabile alla nascita e comparisse quasi nel 100% delle gravidanze con esposizione al farmaco nelle fasi critiche della gestazione, il nesso tra talidomide e focomelia usata durante la gravidanza venne riconosciuto solo nel 1961. Nel momento in cui il farmaco venne ritirato dal commercio verso la fine di quello stesso anno erano già nati circa 10.000 bambini con questo difetto. A questa drammatica vicenda si deve la nascita della Farmacovigilanza, l'insieme delle attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci

# Dopo la tragedia della talidomide, la segnalazione spontanea da:

## ➤ NON SISTEMATICA

- Non organizzata
- Non sollecitata
- Non regolamentata

## ➤ SISTEMATICA

- Organizzata
- Sollecitata
- Regolamentata

➤ Inizio della segnalazione spontanea sistematica

# Farmacovigilanza: perchè?

**Mondo irreale**

**Studi clinici pre-marketing**

- **Pazienti (max 3,000-5,000 pts)**
- **Trattamento corto e periodo definito**
- **Popolazione selezionata**
- **Indicazione ristretta**

**Mondo reale**

**Pratica medica giornaliera**

- **Numero di pazienti illimitati**
- **Esposizione cronica**
- **Pazienti non selezionati**
- **Malattie multiple**
- **Utilizzo di più medicinali**

La **farmacovigilanza** è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica. Esse infatti sono finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti: segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc.

L'AIFA promuove programmi e studi di farmacovigilanza attiva con l'obiettivo di aumentare le conoscenze sui medicinali e definire meglio la loro sicurezza d'uso, migliorare le modalità con cui vengono utilizzati, stabilire un profilo di sicurezza che meglio corrisponda alla reale pratica medica e descrivere in maniera più realistica le caratteristiche dei pazienti in trattamento. Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla **Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)** che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette **reazioni avverse a farmaci (ADR)**.

# OBIETTIVI FARMACOVIGILANZA

1. Riconoscere, il più rapidamente possibile, **nuove** reazioni avverse del farmaco;
2. Migliorare ed allargare le informazioni su quelle sospette o **già note**;
3. Valutare i vantaggi di un farmaco rispetto ad altri;
4. Identificare nuove indicazioni per i farmaci già in commercio;
5. Comunicare tali informazioni in modo da migliorare la pratica terapeutica.