

COME NASCE UN FARMACO

a cura della Dott.ssa Kate Pozniak

Lezione 4

Giovedì 6 – 13 – 20 – 27 marzo 2024

Dalle ore 16.15 alle ore 17.30

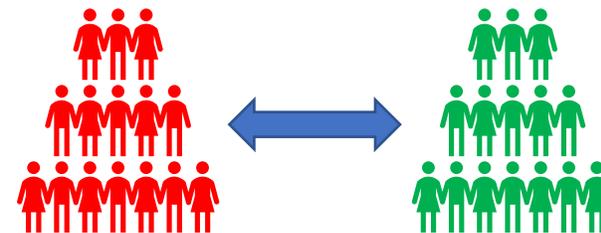
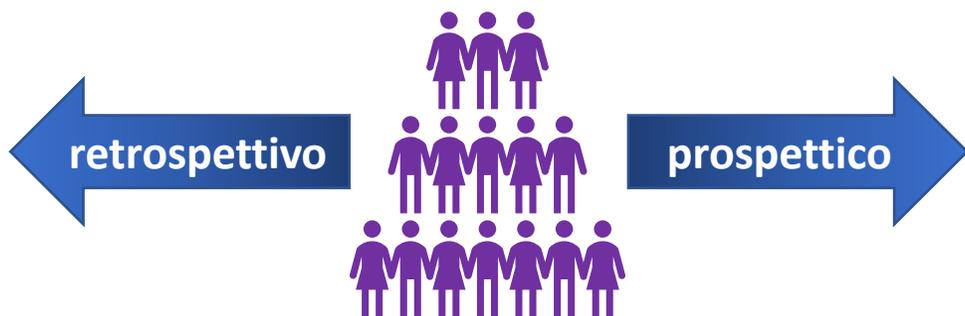
Classificazione metodologica: studi osservazionali vs studi sperimentali

Studio osservazionale

Ha come obiettivo dimostrare i possibili effetti di vari fattori di rischio o protettivi, su un gruppo di persone, osservando gli eventi che si verificano senza alcun intervento da parte dello sperimentatore. Servono **per indagare il rapporto causa-effetto**

Studio di coorte: studia un gruppo di persone in modo prospettico o retrospettivo

Studio caso-controllo: si confronta un gruppo di soggetti con una certa malattia con un gruppo simile ma privo della malattia e si valuta se ci sono state esposizioni o fattori di rischio



Framingham Heart Study

importante studio epidemiologico di coorte, condotto dal 1948 nella cittadina statunitense di Framingham (Massachusetts), con l'obiettivo di stimare il rischio delle patologie cardiovascolari

In numeri: Scoprire i misteri del cuore

Da anni lo studio continua ad esplorare nuovi orizzonti nel campo delle malattie cardiovascolari

70

3

Generazioni che hanno partecipato allo studio



15,447

Partecipanti negli ultimi 70 anni

1960

L'anno in cui lo studio ha individuato il fumo di sigaretta come fattore di rischio per le malattie cardiache

5,209

Partecipanti volontari iniziali

3,698

Articoli pubblicati con i dati dello studio

802

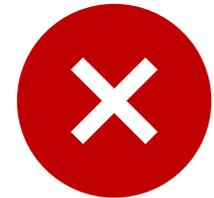
Partecipanti che si sono registrati per donare il proprio cervello per ulteriori studi

Il lato oscuro della storia: L'esperimento americano sulla sifilide



Svoltosi tra il 1932 e il 1972, studio dell'evoluzione della sifilide non curata nella popolazione maschile nera della cittadina statunitense di Tuskegee, venne effettuato con lo scopo di verificare gli effetti della progressione naturale della malattia su un corpo infetto non curato

- **Persone convinte di ricevere cure mediche gratuite**
- **Ai malati non viene detto di aver contratto la sifilide (sangue cattivo)**
- **Assenza di consenso informato**
- **Pazienti sottoposti a procedure invasive e curati con placebo**
- **Trasmissione alle mogli/figli**
- **Dal 1947 era diventata disponibile la penicillina. Negato accesso ad altri programmi di cura sul territorio**
- **L'esperimento va avanti per «onorare le vittime»**
- **Nel 1997 Bill Clinton chiese ufficialmente scusa per l'accaduto a tutta la nazione**
- **Regolamentazione relativa alla protezione dei partecipanti in sperimentazioni umane**



Classificazione metodologica: studi osservazionali vs studi sperimentali

Studio sperimentale

- **Randomizzato:** i gruppi di trattamento sono scelti a caso. La scelta viene effettuata tramite un computer che genera un codice casuale. Essa non può essere influenzata né dal medico né da chiunque altro. Ha lo scopo di ottenere una equa ripartizione dei soggetti nei gruppi di trattamento sia per variabili note che per variabili ignote
- **Controllato con placebo:** alcuni partecipanti riceveranno un placebo somministrato nelle stesse esatte condizioni del farmaco attivo. Ciò permette di separare gli effetti correlati alla malattia e al farmaco.
- **Studio in cieco, doppio cieco, triplo cieco (mascherato):** il medico e/o il partecipante e/o chi valuta la cartella clinica non conoscono chi riceve il farmaco attivo o il placebo



Classificazione metodologica

Studio sperimentale

- A bracci paralleli



- Con cross-over



- Studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità
- Studi di rapporto tra dose-risposta

Effetto placebo vs effetto nocebo

Placebo: indica qualsiasi sostanza o terapia medica che risulti innocua e priva di attività terapeutica intrinseca e ha lo stesso aspetto del farmaco

Malgrado l'assenza di principi attivi, alcuni pazienti che assumono questa formulazione dichiarano di sentirsi meglio (effetto placebo) o a sviluppare "effetti collaterali" (effetto nocebo)

- **Parole del professionista sanitario**
- **Fiducia tra professionista e paziente**
- **Ambiente e contesto**
- **Attenzione ai dettagli**



- **Pregresse esperienze negative/positive**
- **Tratti di personalità**
- **Suggestionabilità e percezione della malattia e della terapia**

Ricetta per uno studio clinico



Dove farò lo studio

Obiettivo

Con chi collaborerò

Che dosaggio di farmaco

Come vengono trattati oggi i pazienti

Quale malattia vado a studiare

Disegno lo studio,
gruppo di controllo

E' etico?

Che caratteristiche devono avere i pazienti e perché

Cosa vado a misurare per
dire che la terapia è efficace

Quanto durerà lo studio

Quali dati raccolgo e come

Futuro:
pubblicazione,
pratica clinica,
indicazioni

Documentazione

Cosa vorrei esplorare

Sicurezza

Statistica

Costi

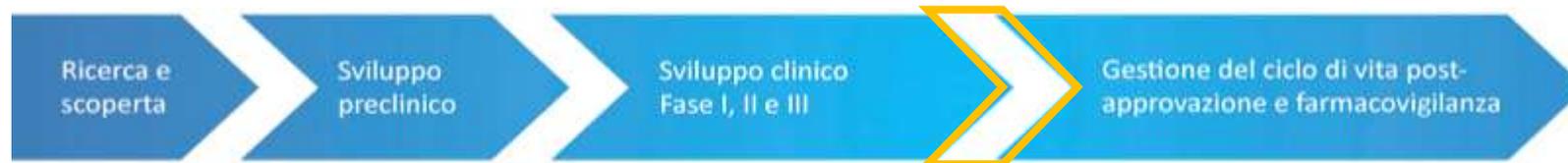
Considerazioni sulla partecipazione dei pazienti a studi clinici



- Il paziente è coprotagonista
- Opportunità per essere seguiti costantemente da un team di medici
- Opportunità di essere curati con terapie innovative
- Contributo alle conoscenze, alla salute di altri pazienti
- Sicurezza: fase III/IV è su farmaci già studiati
- Partecipazione volontaria e motivata
- Consenso informato
- Privacy
- Frequenza visite e cosa verrà fatto
- Fare domande
- Informare il Medico di Famiglia
- Segnalare reazioni avverse

Presentazione della domanda di autorizzazione presso l'autorità di regolamentazione

- Se i risultati degli studi clinici di Fase III mostrano un rapporto rischi-benefici accettabile, è possibile preparare una richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio (MAA, Marketing Authorisation Application).
- Tutte le informazioni (precliniche (non cliniche), cliniche e di fabbricazione) vengono raccolte e organizzate in un formato predefinito chiamato "**dossier**", che viene inviato alle autorità di regolamentazione (EMA, AIFA)
- Una volta che l'autorità sarà soddisfatta dei risultati (rapporto rischi-benefici), essa darà la propria **autorizzazione all'immissione in commercio** del nuovo medicinale
- Il processo di revisione di solito richiede 12–18 mesi
- In molti paesi, sono necessari anche studi sul rapporto costi-benefici





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



- L'agenzia europea per i medicinali e l'agenzia dell'unione europea per la valutazione dei medicinali che ha sede ad **Amsterdam**
- È stata fondata nel **1995** con l'obiettivo di armonizzare il lavoro degli organismi regolatori nazionali in tema di farmaci
- Opera come un'agenzia scientifica decentralizzata a livello europeo
- Garantisce la protezione e la promozione della salute dell'uomo e degli animali attraverso **l'attività di valutazione della documentazione inviata dalle case farmaceutiche**. Ha anche un ruolo nel sostegno alla ricerca e all'innovazione nel settore farmaceutico

Autorizzazioni di nuovi farmaci in Europa nel 2022



89

Opinioni
positive



41

Nuove
sostanze attive



3

Opinioni
negative



90

Estensioni di
indicazione



37

Indicazione
pediatrica



Aggiornate informazioni di prodotto di
467 medicinali autorizzati sulla base di
nuovi dati di sicurezza

467



- Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia
- Regola i **farmaci a uso umano in Italia**. Governa la **spesa farmaceutica** e segue il ciclo di vita del medicinale per **garantirne efficacia, sicurezza e appropriatezza** e **l'accesso sul territorio nazionale**
- Gestisce i **processi autorizzativi** per le sperimentazioni cliniche, la produzione di medicinali e sostanze attive, le attività ispettive e di farmacovigilanza; all'AIFA spetta la **definizione del regime di rimborsabilità** e di fornitura di tutti i medicinali autorizzati, la **negoziamento del prezzo** di quelli a carico del SSN, a seguito di contrattazione con le aziende farmaceutiche
- **Collabora** con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo

Farmaci maggiormente prescritti in Italia

Nel 2019 la spesa farmaceutica totale, pubblica e privata, è stata pari a **30,8 miliardi di euro**, di cui il 76,4% a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)

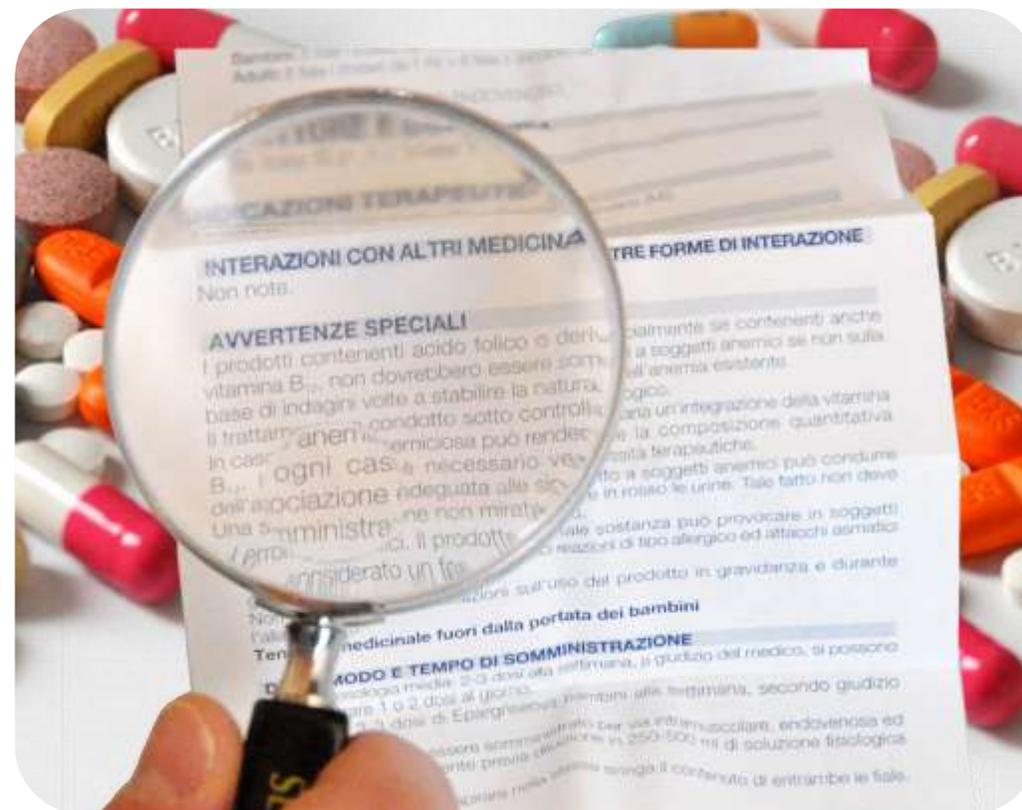
TOP 50 FARMACI	RANKING 2022	RANKING 2023
TACHIPIRINA	1	1 ●
OKI	2	2 ●
DELTACORTENE	3	3 ●
CARDIOASPIRIN	4	4 ●
GLICEROLO	5	5 ●
ZITROMAX	6	6 ●
EUTIROX	10	7 ▲
PANTORC	7	8 ▼
NORVASC	8	9 ▼
TRIA TEC HCT	9	10 ▼
SODIO CLORURO EUROS PITAL	13	11 ▲
XANAX	11	12 ▼
BENTELAN	12	13 ▼
SEQUACOR	20	14 ▲
BISOPROLOLO SANDOZ	17	15 ▲
METFORMINA TEVA	14	16 ▼
AUGMENTIN	15	17 ▼
RIOPAN	19	18 ▲
OLPRESS	16	19 ▼
BRUFEN	21	20 ▲
CARDICOR	22	21 ▲
LASIX	18	22 ▼
TORVAST	23	23 ●
TOTALIP	24	24 ●
LOBIVON	25	25 ●
DIBASE	26	26 ●
LUCEN	29	27 ▲
VOLTAREN EMULGEL	31	28 ▲
PANTOPRAZOLO TEVA	30	29 ▲
NORMIX	38	30 ▲

Foglio illustrativo

E' obbligatorio, è dinamico

Deve superare un test di leggibilità

- paragrafi prestabiliti
- frasi brevi e espressioni semplici
- dimensioni leggibili
- trasparenza del foglio ridotto
- Il foglio illustrativo multilingue, in modalità audio e disponibile online



- che cos'è il farmaco e a cosa serve
- cosa deve sapere prima di prendere il farmaco
- come prendere (o usare) il farmaco
- possibili effetti indesiderati
- come conservare il farmaco
- contenuto della confezione e altre informazioni

Riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP)

L'RCP è destinato principalmente agli **operatori sanitari** (medici, farmacisti, infermieri) e pertanto utilizza un'appropriata terminologia medico scientifica

Raccoglie le informazioni fondamentali sull'efficacia, la sicurezza, l'uso clinico, le controindicazioni, le avvertenze e le precauzioni d'impiego del medicinale emerse durante la valutazione scientifica delle procedure autorizzative

Viene aggiornato regolarmente



Esempi di bufale in medicina



Siero di Bonifacio

Metodo Di Bella

Stamina

L'HIV non causa l'AIDS

- Non esistono prove di efficacia
- Composizione non nota
- Prodotti in laboratori inadeguati
- Esistono già dei trattamenti efficaci riconosciuti dalla comunità medica
- Risultati/test autoreferenziati
- Pressione dell'opinione pubblica, giornali, politica
- Paura e disperazione dei pazienti
- Disinformazione e manipolazione

Gerarchia delle fonti della medicina basata sulle evidenze



*bias = pregiudizio, distorsione

Sorveglianza sulla sicurezza e gestione del ciclo di vita

- **INFORMAZIONE**

il processo di commercializzazione comprende la **condivisione delle informazioni relative al nuovo farmaco con i medici** e con gli altri operatori sanitari affinché divengano **consapevoli degli effetti del nuovo farmaco**, e possano prescriverlo nei casi in cui ritengano possa essere di beneficio ai pazienti

- **FARMACOVIGILANZA**

per comprendere pienamente il **reale rapporto rischi-benefici** del medicinale bisogna raccogliere e analizzare le informazioni riguardanti la sicurezza del farmaco quando viene utilizzato nella «vita reale»

- **STUDI DI FASE IV**

Studi condotti dopo l'approvazione del farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e in piena osservanza di quanto contenuto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

- **NUOVE INDICAZIONI, NUOVE FORMULAZIONI**



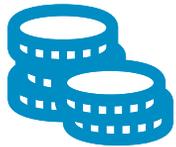
Epidemia degli oppioidi

Gli oppioidi sono delle sostanze di origine naturale (morfina, codeina, chiamati anche oppiacei), semisintetiche (eroina, ossicodone, idrocodone) o totalmente di sintesi (fentanyl) con un alto potenziale d'abuso



- La crisi degli oppioidi negli Stati Uniti, è un'emergenza sanitaria pubblica che fra la fine degli anni '90 e il 2022 ha provocato quasi 1 mln di overdosi letali da oppioidi legali e illegali
- **Cause: fattori sociali, trascuratezza della politica, cartelli messicani e ruolo delle case farmaceutiche** (strategia di marketing aggressiva e palesemente ingannevole, dati non veri e sull'omissione degli importanti effetti collaterali, negligenza storica dell'industria farmaceutica nei confronti degli oppioidi)

Spesa in ricerca e sviluppo



Spesa totale
in R&D
(mld di \$)

\$85.47bn
2013

\$109bn
2019

\$110.3bn
2020

\$141bn
2021

\$139.2bn
2022



Il costo medio per lo sviluppo di un singolo prodotto - dalla scoperta al lancio - è stato di 2.284 milioni di dollari



Principali aree di sviluppo delle aziende per massimizzare gli investimenti in R&D:

- Digitalizzazione
- Ampliare la diversità degli studi clinici
- Operazioni di R&D più sostenibili



Salute è...

- Prevenzione
- Stile di vita
- Fattori di rischio
- Salute mentale
- Dieta equilibrata
- Attività fisica
- Relazioni sociali e familiari
- Educazione/informazione



Grazie per l'attenzione!

Siti utili e libri

- **Manuale MSD:** <https://www.msdmanuals.com/it-it/casa>
- **PHARMASTAR:** <https://www.pharmastar.it/home>
- **EUPATI:** <https://accademiadeipazienti.org/>
- Giornale Italiano di Farmacia Clinica, una breve storia della farmacologia occidentale: <https://www.farmaciaclinica.it/archivio/3186/articoli/31642/>
- Roberta Viola «Il sesso è (quasi) tutto. Evoluzione, diversità e medicina di genere»
- Roberto Burioni «La congiura dei somari», «Balle mortali», «Match Point»
- **CLINICAL TRIALS:** Quasi tutti gli studi in corso e conclusi al mondo (in inglese) <https://clinicaltrials.gov/>
- Piattaforma web di **AIOM** per un rapido accesso alle informazioni su tutte le sperimentazioni profit e non profit in corso in ambito oncologico: <https://studiclinici.aiom.it/studi-clinici/1,108,1,>
- **Associazioni di Pazienti**

