

FUTURO
PRESENTE
OBIETTIVO SCIENZA

PCTO - Fondazione Pfizer con la collaborazione
del sito produttivo di Pfizer in Ascoli Piceno



ETICA DELLA RICERCA E METODO SCIENTIFICO

DISPENSA DI APPROFONDIMENTO
PER LA CLASSE



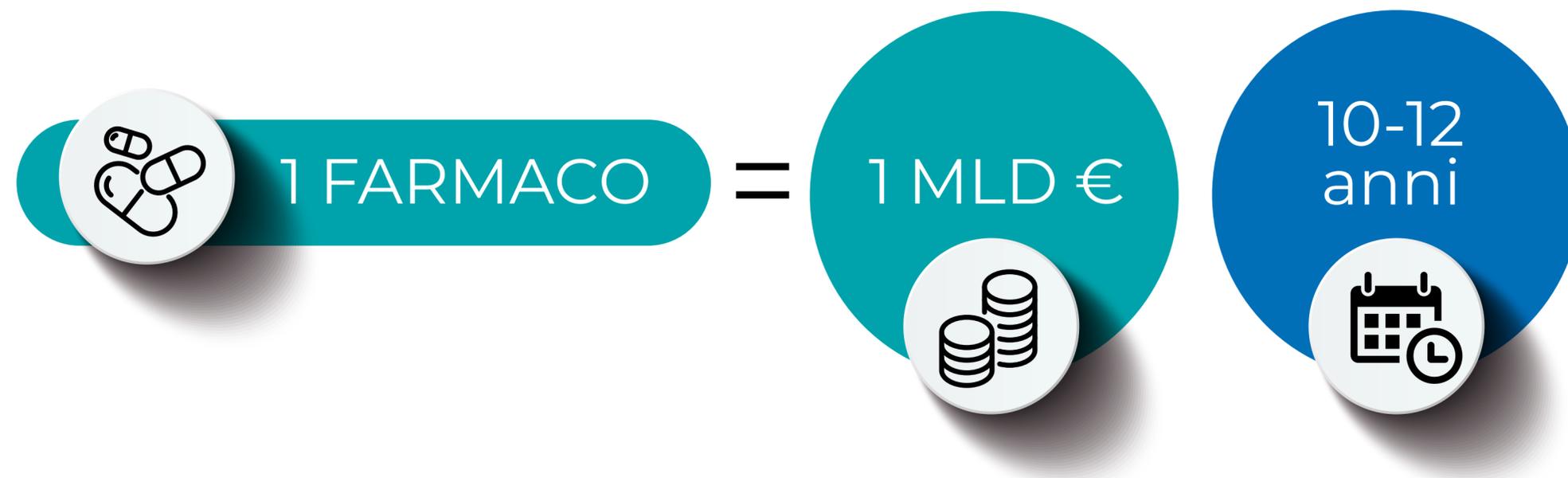
Quello della ricerca scientifica in ambito farmaceutico è un lungo percorso che ha permesso di passare dalle **antiche miscele** di sostanze naturali a **farmaci più innovativi**, efficaci e sicuri.



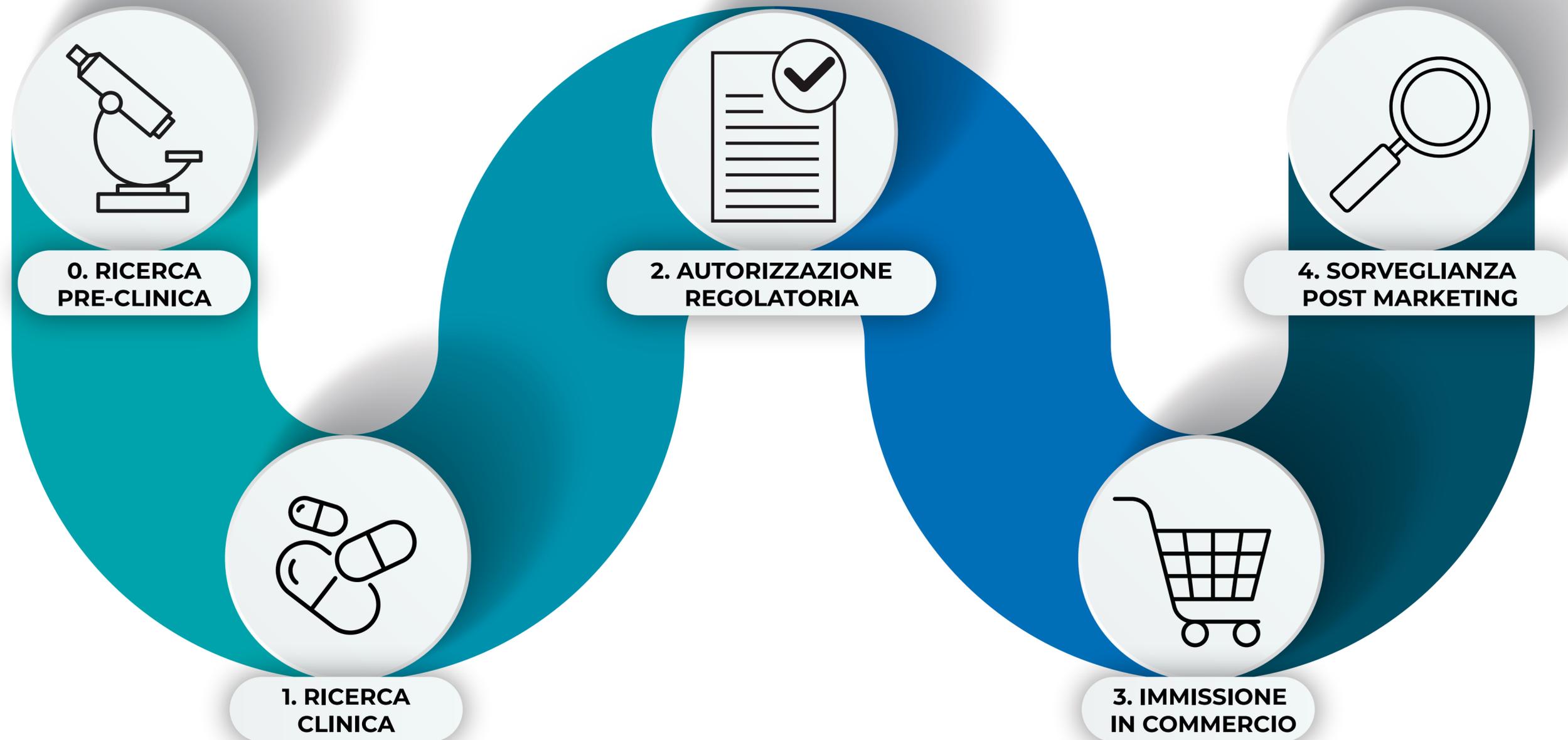
Un cammino impegnativo, che ha permesso di **debellare gravi malattie e migliorare la durata e la qualità della vita dell'uomo.**

Ogni tappa della ricerca scientifica farmaceutica è normata da un complesso sistema di **leggi** e di linee guida, per **garantire la sicurezza di un farmaco e tutelare la salute dei cittadini.**

Prima di essere autorizzato alla commercializzazione, ogni farmaco è infatti sottoposto a una lunga serie di **studi** da parte di biologi, medici, chimici e richiede **importanti investimenti** sia in termini economici che temporali.



IL PERCORSO DI UN FARMACO



RICERCA PRECLINICA

La prima tappa della sperimentazione, chiamata anche fase zero, serve per osservare **come agisce e qual è il livello di tossicità della molecola** su un organismo vivente complesso.

La ricerca preclinica fornisce informazioni su

- Meccanismo d'azione di un farmaco

- Efficacia

- Eventuali effetti tossici

I primi studi eseguiti sono “in vitro”.
La sostanza viene testata in laboratorio insieme
a colture cellulari o a microrganismi.



Quando la molecola dimostra di possedere
potenziali **effetti terapeutici**,
la sperimentazione può passare
sugli animali.

Attraverso la sperimentazione sugli animali si ottengono dati preliminari sul comportamento della molecola in organismi complessi, in termini di **somministrazione, assorbimento, eliminazione.**

La fase preclinica fornisce inoltre **dati per dimostrare l'effettiva sicurezza della molecola** prima della sperimentazione sull'essere umano.

Se i risultati di questi test preclinici sono idonei

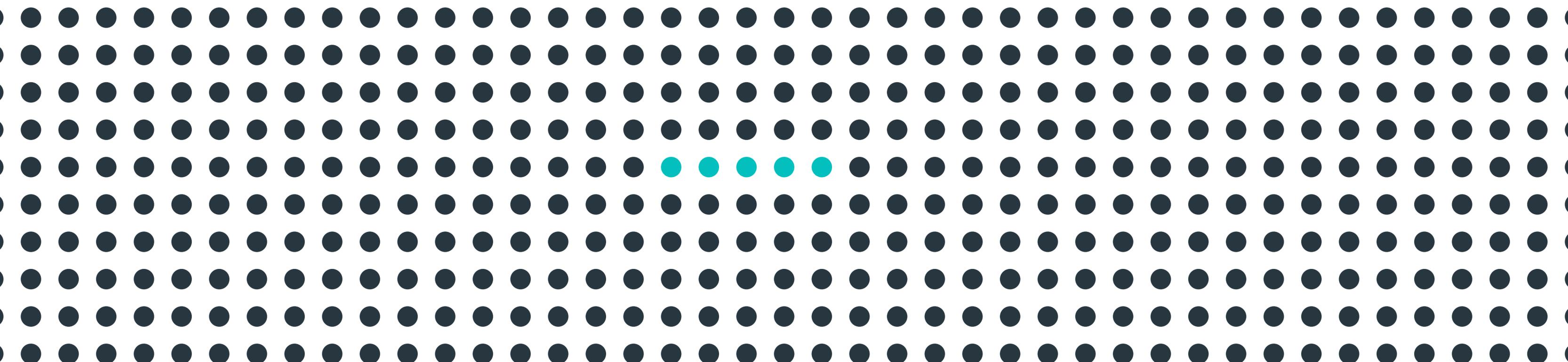


L'azienda farmaceutica fornisce i dati raccolti alle autorità regolatorie e **richiede l'approvazione per la sperimentazione sull'uomo**



Si passa alla ricerca clinica

In media, **solo 5 delle 4.000 molecole** studiate
in laboratorio passano questa prima fase.



QUIZ TIME

Cos'è una sperimentazione “in vitro”?

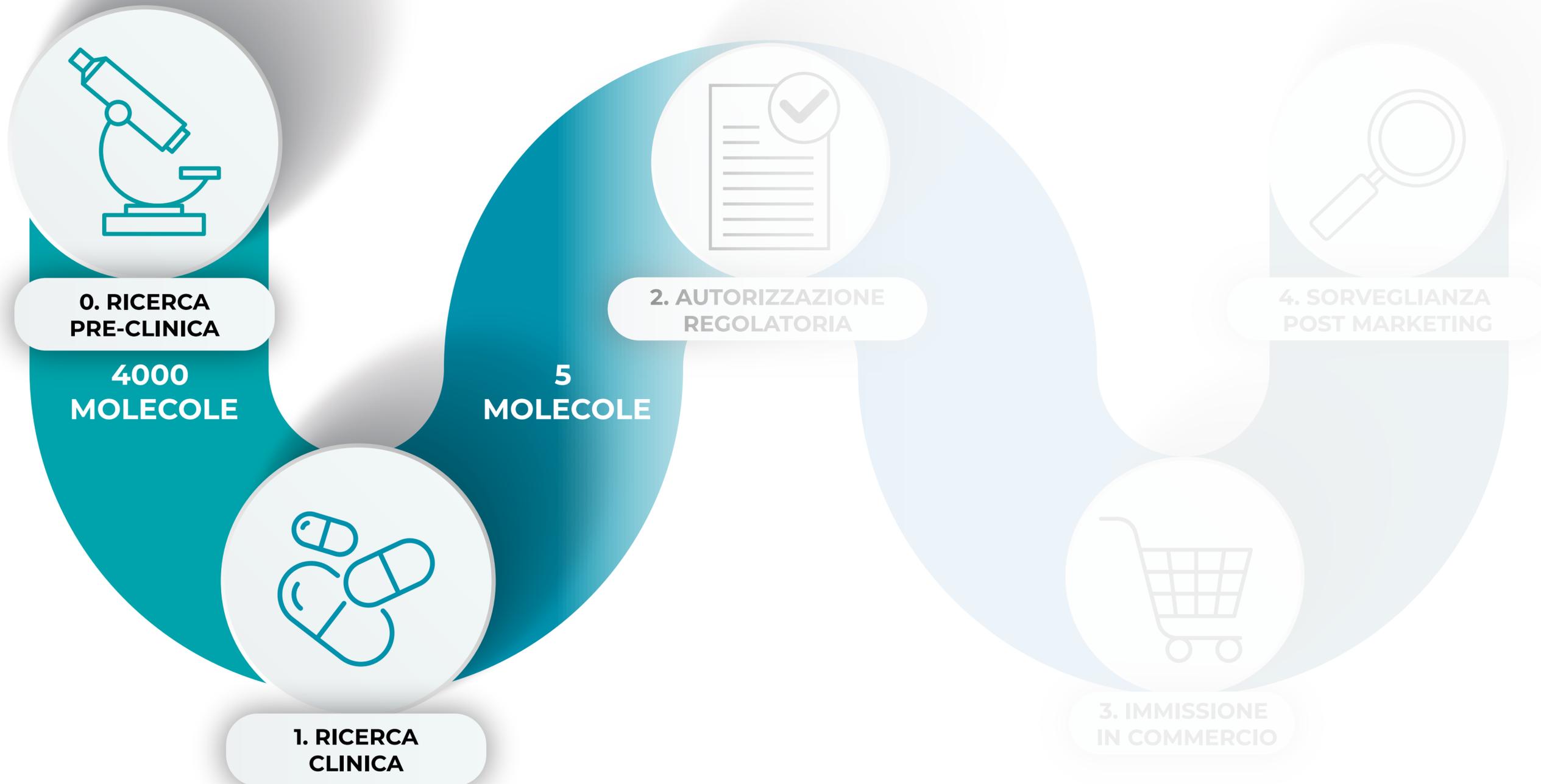
- Una modalità di studio che evidenzia la tossicità di una molecola (*in vitro veritas*)
- Una prassi di laboratorio che utilizza vetrini sterili, osservati al microscopio
- Una sperimentazione in provetta, al di fuori di un organismo vivente

QUIZ TIME

Cos'è una sperimentazione “in vitro”?

- Una modalità di studio che evidenzia la tossicità di una molecola (*in vitro veritas*)
- Una prassi di laboratorio che utilizza vetrini sterili, osservati al microscopio
- Una sperimentazione in provetta, al di fuori di un organismo vivente

IL PERCORSO DI UN FARMACO



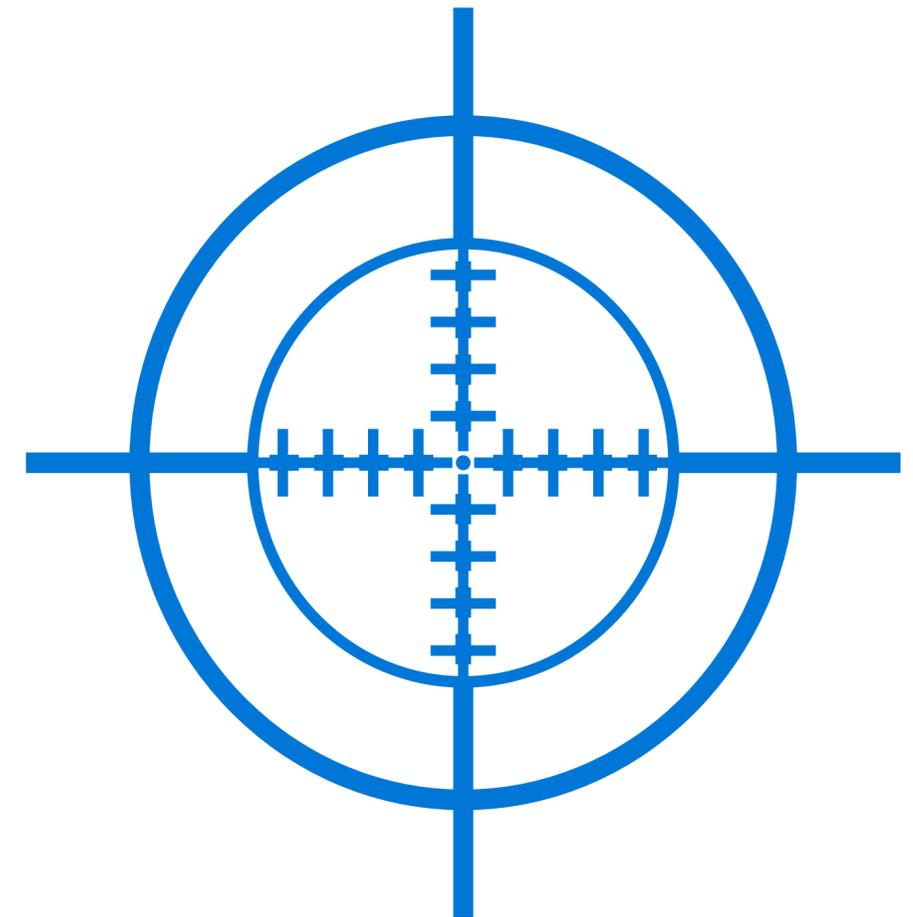
RICERCA CLINICA

Con questa tappa, divisa in **3 fasi**, ha inizio la **sperimentazione del principio attivo sull'uomo**.

Lo studio clinico, infatti, è una ricerca medica che prevede il **coinvolgimento di volontari** sani e/o soggetti affetti da patologie.



L'obiettivo di uno studio clinico è testare i nuovi farmaci per contribuire al **miglioramento** o al **rallentamento di una malattia**.



Se il nuovo farmaco dimostra una **buona efficacia e un profilo di sicurezza adeguato**, la società produttrice potrà rivolgersi agli Enti Regolatori per **chiedere l'autorizzazione al commercio**.

STUDIO CLINICO

FASE

1

FASE

2

FASE

3

Gli studi di fase 1

Sono effettuati in **pochi centri selezionati su un piccolo numero di volontari sani**. In caso si tratti di gravi patologie (es. oncologiche), gli studi di fase 1 possono essere condotti direttamente sui malati.

Fase 1 - Obiettivi



SICUREZZA

Identificare eventuali
effetti indesiderati
sull'uomo che non
possono essere
riconosciuti negli studi
preclinici

Fase 1 - Obiettivi



Fase 1 - Obiettivi



Gli studi di fase 2

Coinvolgono ancora un **numero limitato di persone** affette dalla patologia per cui si sta studiando il farmaco.

Fase 2 - Obiettivi



Gli studi di fase 2 sono spesso **studi di confronto** tra il farmaco sperimentale e un placebo (un composto privo di attività farmacologica) o tra il farmaco sperimentale e un farmaco già in commercio.

Per tutelare la validità scientifica, gli studi clinici sono **randomizzati**: i pazienti sono assegnati a due o più gruppi diversi di trattamento in modo del tutto casuale (*random*).

Ad alcuni pazienti è assegnato il **farmaco sperimentale**, ad altri quello standard o una **terapia placebo**: una sostanza apparentemente simile al farmaco che si sta sperimentando, ma che a differenza di quest'ultimo non contiene alcun principio.

Lo studio clinico randomizzato può essere condotto in **cieco**, quando il paziente non sa se sta assumendo o meno il farmaco sperimentale, oppure in **doppio cieco**, se né il paziente né il ricercatore ne sono a conoscenza.

In uno studio clinico in doppio cieco se, per qualsiasi motivo, si ritenga necessario conoscere quale trattamento sta ricevendo un paziente, è possibile saperlo **«aprendo il cieco»**.



Se durante uno studio clinico un trattamento si dimostra chiaramente superiore al trattamento di confronto, lo studio potrà essere interrotto.

Il trattamento migliore sarà quindi offerto a tutti i pazienti con la malattia in studio
(questo è valido anche per gli studi in aperto).

I risultati di fase 2 determinano
l'ingresso della sperimentazione
del farmaco nella **fase 3**.

Gli studi di fase 3

Sono svolti su un campione di **soggetti affetti dalla patologia target** molto più esteso, spesso composto **di centinaia o migliaia di partecipanti**.

Questi soggetti vengono selezionati secondo criteri che rendano il campione valutato **quanto più simile possibile ai soggetti che potrebbero fare uso del farmaco** nel mondo reale.



Fase 3 - Obiettivi



Gli studi di fase 3 **confrontano generalmente il nuovo farmaco col trattamento standard**, per valutare se offre dei benefici rispetto ai farmaci in uso.

Se i dati di efficacia e di sicurezza sono favorevoli, il farmaco sperimentale supera la fase 3 ed è **pronto per essere sottoposto alla valutazione delle Autorità.**

QUIZ TIME

Cosa deve valutare uno studio clinico nelle sue tre fasi?

- Sicurezza ed efficacia dei dosaggi in sperimentazione
- Che il farmaco non porti a un miglioramento illusorio del paziente (effetto placebo)
- Sicurezza, tollerabilità, efficacia del farmaco, ma anche dosaggi, variabilità individuali ed effetti collaterali



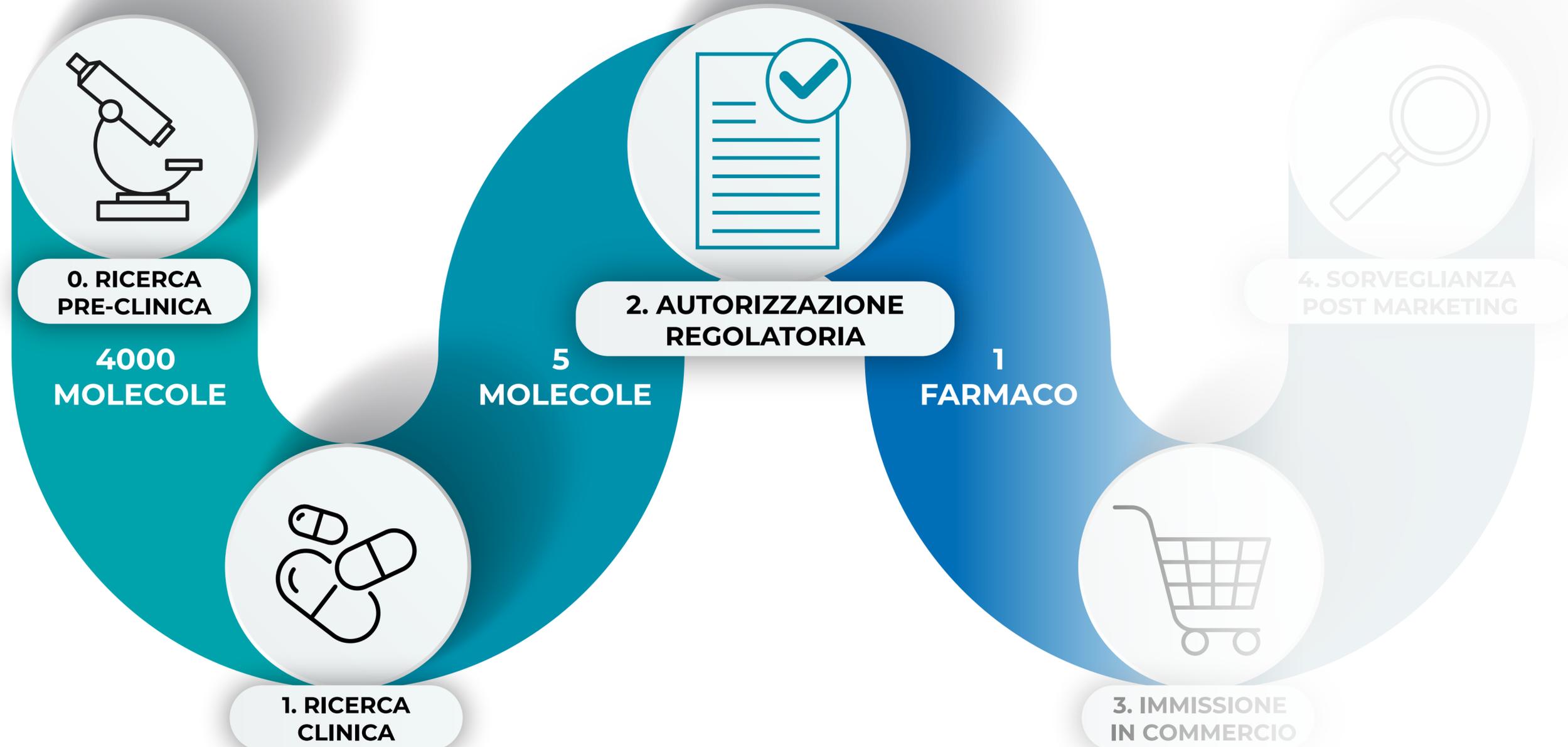
QUIZ TIME

Cosa deve valutare uno studio clinico nelle sue tre fasi?

- Sicurezza ed efficacia dei dosaggi in sperimentazione
- Che il farmaco non porti a un miglioramento illusorio del paziente (effetto placebo)
- Sicurezza, tollerabilità, efficacia del farmaco, ma anche dosaggi, variabilità individuali ed effetti collaterali



IL PERCORSO DI UN FARMACO



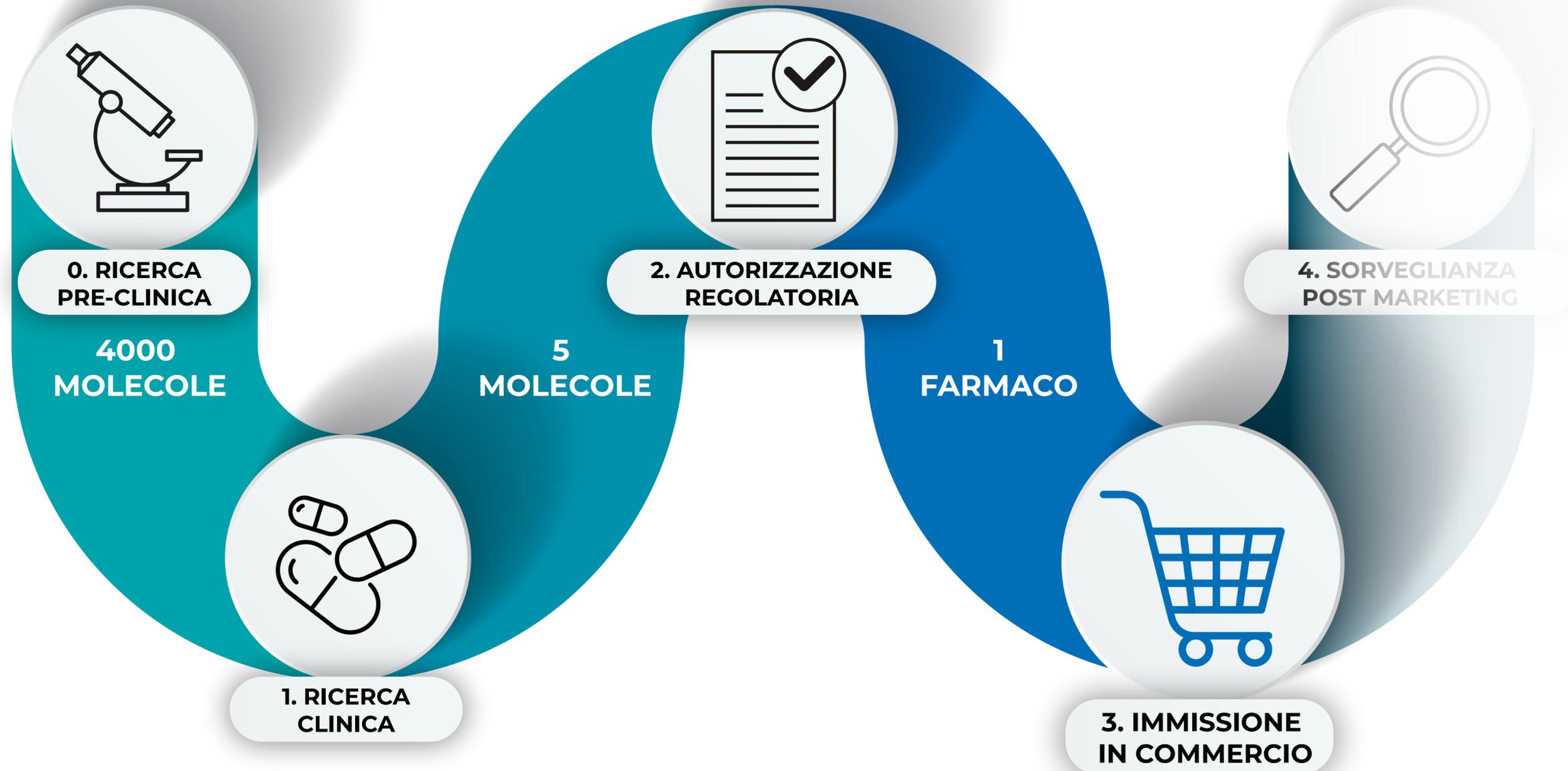
AUTORIZZAZIONE REGOLATORIA

Se i dati clinici di efficacia e sicurezza sono favorevoli, il farmaco sperimentale supera la fase 3 ed è pronto per essere **sottoposto alla valutazione delle Autorità Regolatorie.**

La richiesta di approvazione include anche i dati provenienti dalle sperimentazioni sugli animali e sull'uomo. Gli enti preposti, **AIFA** e **EMA** (Agenzia Europea per i medicinali), esaminano tutte le informazioni e decidono se il farmaco è sicuro ed efficace, consentendone quindi l'**immissione sul mercato**.

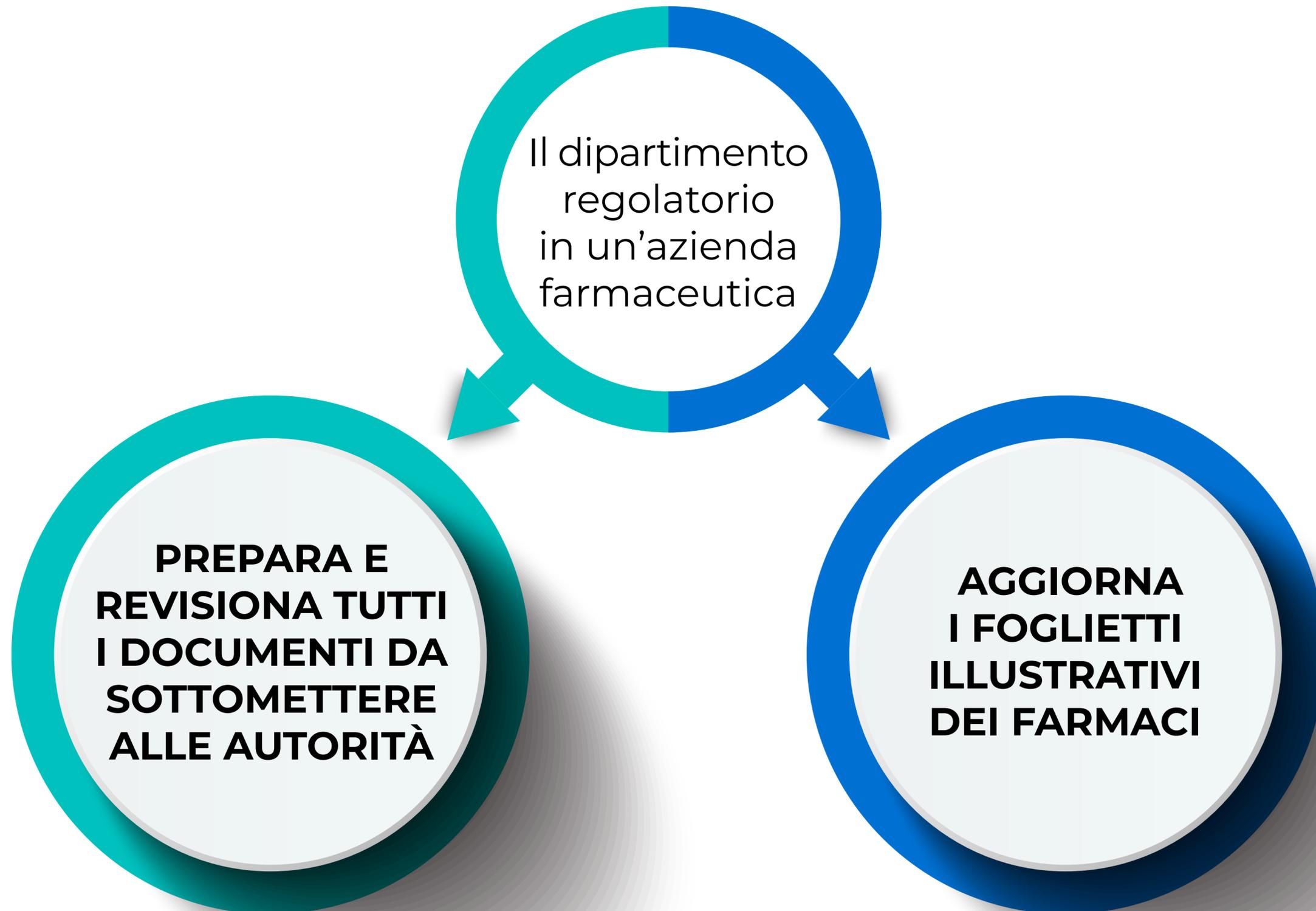


IL PERCORSO DI UN FARMACO



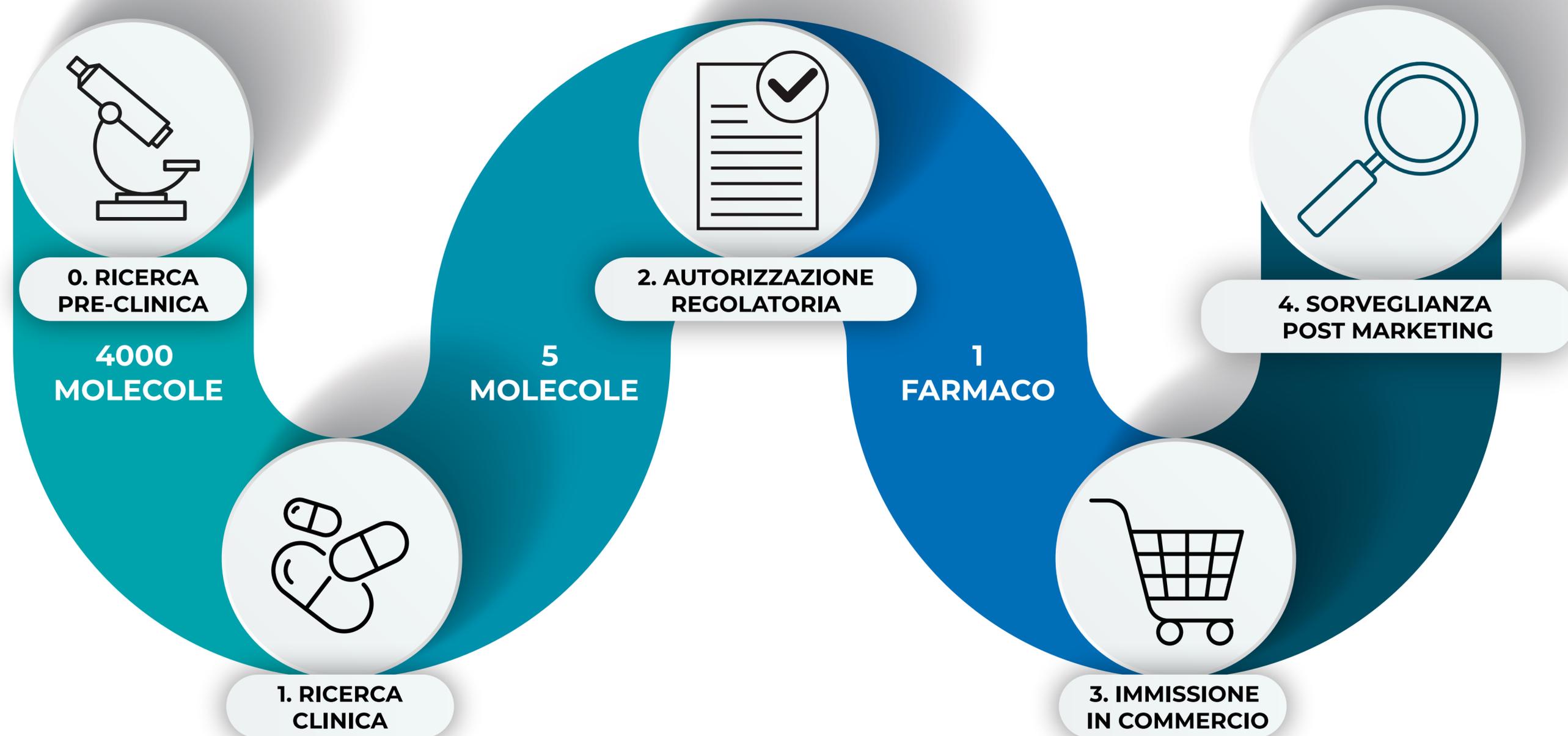
IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dopo che il farmaco è stato approvato, viene messo in commercio e **le aziende farmaceutiche monitorano** e riferiscono tempestivamente agli enti regolatori eventuali **effetti collaterali nuovi** non rilevati precedentemente.



Gli enti regolatori hanno la facoltà di ritirare l'approvazione al commercio se **nuove evidenze indicano potenziali gravi effetti collaterali** causati dal farmaco.

IL PERCORSO DI UN FARMACO



FASE 4 O SORVEGLIANZA POST MARKETING

Dopo l'immissione in commercio **il farmaco continua a essere sottoposto a ulteriori studi**, necessari per rilevare eventuali cambiamenti nell'efficacia e nella sicurezza.

Le sperimentazioni condotte durante gli studi clinici coinvolgono un **numero esiguo di persone rispetto alla dimensione della popolazione totale che utilizza i medicinali.**

Dopo l'immissione sul mercato si ha quindi a disposizione una **base statistica molto più ampia** ed è possibile rilevare eventuali effetti collaterali rari o a lungo termine, non evidenziati negli studi preliminari.

I medici e i farmacisti sono invitati a **partecipare al monitoraggio continuo** comunicando eventuali nuovi effetti collaterali del farmaco.

Il Dipartimento di farmacovigilanza di un'azienda farmaceutica è dedicato a registrare e monitorare tutti gli effetti collaterali dei farmaci con un'attenta valutazione delle numeriche e del grado di severità dell'evento.



QUIZ TIME

Cos'è la scienza regolatoria?

- La disciplina che si occupa delle valutazioni di qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale
- La scienza che regola tutti i processi collegati agli studi clinici
- L'insieme di leggi che definiscono gli standard di un nuovo farmaco

QUIZ TIME

Cos'è la scienza regolatoria?

- La disciplina che si occupa delle valutazioni di qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale
- La scienza che regola tutti i processi collegati agli studi clinici
- L'insieme di leggi che definiscono gli standard di un nuovo farmaco

***Come viene tutelato
il paziente che prende parte
alla ricerca?***

Il paziente firma il **consenso informato**, un documento che spiega in dettaglio gli obiettivi dello studio, gli esami e i controlli cui sarà sottoposto il paziente periodicamente, i possibili effetti indesiderati, i benefici e i rischi.

Il consenso è volontario! **Il paziente può uscire dallo studio in qualunque momento** senza che ciò abbia ripercussioni di alcun tipo.

La banca dati europea **EudraVigilance** raccoglie e analizza le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali, garantendo una tempestiva rilevazione di tossicità gravi o inattese, con la **possibilità di intervenire per ridurre i rischi per i pazienti inseriti in uno studio** (es. modificazione del protocollo sperimentale, interruzione della sperimentazione, etc..).

Le segnalazioni sono trasmesse direttamente a EudraVigilance per via elettronica dalle autorità regolatorie nazionali e/o dagli Sponsor degli studi clinici.

***Come si garantisce l'eticità
e il rigore di uno studio clinico?***

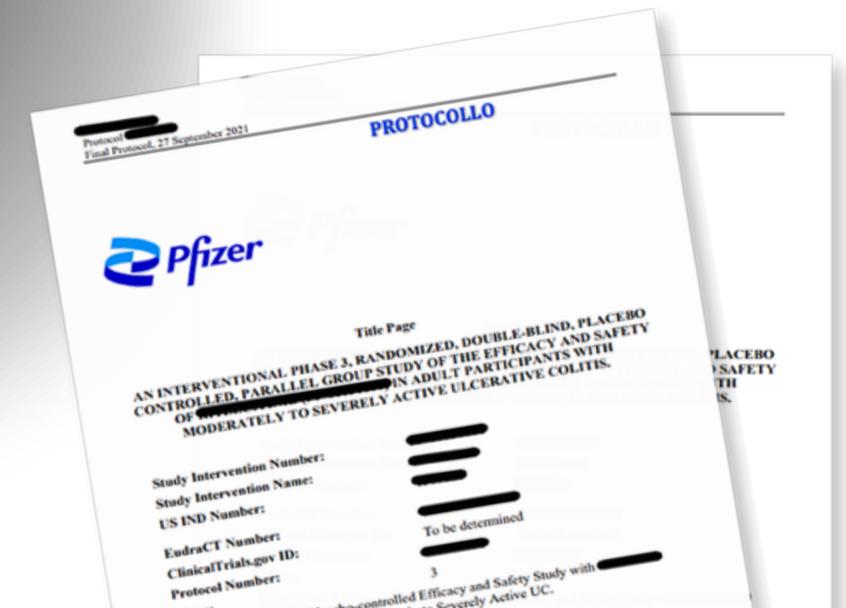
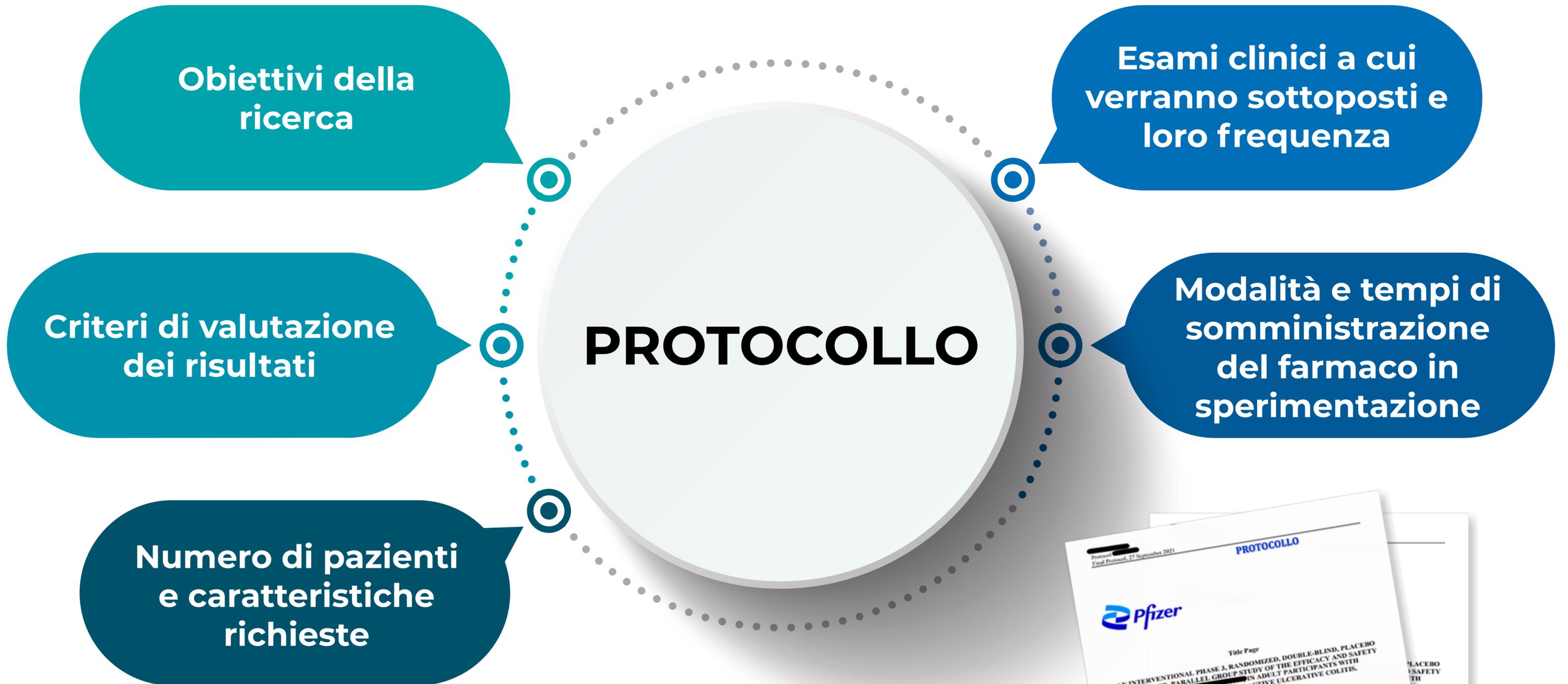
Come si garantisce l'eticità e il rigore di uno studio clinico?

- Con il protocollo

- Attraverso la supervisione degli enti preposti

- Dal monitoraggio dello Sponsor

Prima della partenza di uno studio, i ricercatori preparano un documento, chiamato **Protocollo**, nel quale è descritto nei minimi dettagli tutto lo svolgimento dello studio.



L'AIFA e il Comitato Etico (organismo indipendente)

- Valutano la sperimentazione tutelando i diritti dei partecipanti

- Possono approvare/non approvare e chiedere modifiche

- Senza la loro approvazione, lo studio non può partire

GOOD CLINICAL PRACTICE

Dagli inizi degli anni 90 le sperimentazioni cliniche devono attenersi alle norme di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice*), per garantire **standard scientifici ed etici molto elevati**, nonché dati e risultati attendibili che sono poi anche resi pubblici.

Lo studio può essere anche oggetto di **ispezioni** da parte di

- AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

- EMA (Agenzia Europea per i medicinali)

- FDA (Food and Drug Administration, USA)

I dati raccolti durante
la sperimentazione sono monitorati
dallo **Sponsor**.

Chi è lo Sponsor?

È il promotore dello studio clinico,

*“un individuo, una società, un’istituzione
oppure un’organizzazione che, sotto
propria responsabilità, dà inizio, gestisce e/o
finanzia uno studio clinico” (GCP 1.53).*

Le responsabilità dello Sponsor di uno studio clinico

- Garantire la **sicurezza** dei partecipanti
- Verificare che la sperimentazione sia condotta a norma di legge e in accordo alle **Good Clinical Practice**

A intervalli prestabiliti, definiti nel protocollo, vengono **analizzati i risultati intermedi** dello studio per verificare se i presupposti che lo giustificano sono ancora validi (*analisi ad interim*).

A seguito di queste analisi si può decidere di interrompere lo studio a beneficio della sicurezza dei partecipanti allo studio.

Spesso è istituito un **comitato di monitoraggio dei dati (DMC)**, che può essere indipendente, costituito da un gruppo di persone che esamina i dati accumulati in uno studio clinico e **consiglia lo Sponsor** sulla futura gestione della sperimentazione.

Quali sono le principali figure professionali che gestiscono uno studio clinico?



Clinical Research Associate (CRA)

È il responsabile del monitoraggio dei dati clinici presso i centri.

- Verifica che i diritti e il benessere dei soggetti siano tutelati
 - Controlla che i dati raccolti siano accurati e verificabili
 - Assicura che la conduzione dello studio sia conforme al protocollo e alle GCP
- Si assicura che il centro e lo staff abbiano le qualifiche e le risorse adeguate alla conduzione dello studio

Auditor

Esegue una verifica, indipendente e separata dal monitoraggio, valuta se la sperimentazione clinica è stata condotta osservando il protocollo, le procedure operative standard, le GCP e le norme applicabili.

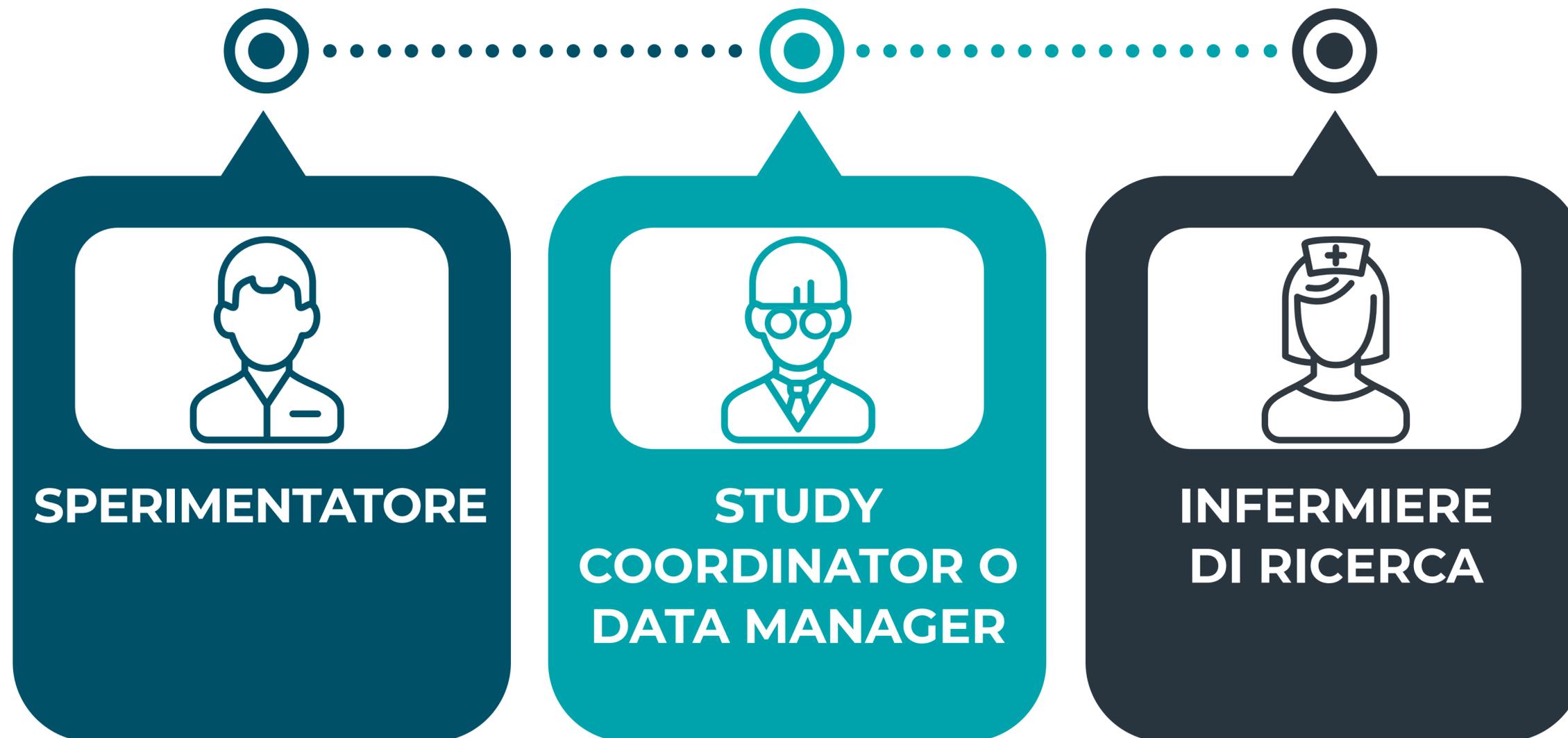
A seguito delle verifiche effettuate, l'auditor **documenterà** quanto osservato tramite un report scritto.

Local Project Manager

È responsabile, a livello locale, della gestione dello studio, dalla fase iniziale fino alla pubblicazione dei dati.

- Assicura che lo studio venga condotto secondo le GCP e le norme applicabili, in accordo alle tempistiche e ai costi stabiliti
- È l'interfaccia tra il team globale di studio e le diverse funzioni locali

Le altre figure professionali dello studio clinico



Sperimentatore (Investigator)

È responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione.

- Conduce lo studio in conformità al protocollo concordato
- Conosce molto bene il protocollo, il suo prodotto e le GCP
 - Garantisce personale qualificato e informato, tempi e attrezzature dedicati
 - Ottiene il Consenso Informato da parte del soggetto candidato allo studio
 - Segnala allo sponsor eventi avversi seri

Study Coordinator o Data Manager

Supporta e coordina le attività relative al protocollo di studio, presso il centro di sperimentazione.

- Gestisce l'inserimento dei dati clinici nel database dello sponsor (Case Report Form – CRF)
- Partecipa alla preparazione, gestione e invio dei campioni biologici
 - Collabora nella gestione del farmaco
 - Gestisce e conserva la documentazione
- Si occupa delle comunicazioni con il comitato etico

Infermiere di Ricerca o Clinical Research

Assiste ed è vicino ai pazienti coinvolti in studi clinici.

- Gestisce i prelievi relativi allo studio clinico, la spedizione e la processazione dei campioni
- Si occupa della consegna del farmaco sperimentale al paziente
 - Monitora i parametri vitali del paziente
- Collabora con lo con lo Study Coordinator nel coordinamento dello studio
 - Come un anello di congiunzione tra lo studio e il paziente, si interfaccia con tutte le figure professionali dello studio clinico

Per accedere a queste professioni, è necessario avere una di queste lauree

- Biologia

- Biotecnologia

- CTF (Chimica e tecnologia farmaceutica)

- Farmacia

- Facoltà simili

*Quale professione
della ricerca scientifica
farmaceutica trovi più
interessante?*

GRAZIE
E BUON LAVORO!