Definizione del profilo di sicurezza di un farmaco

Emilio Clementi
Ordinario di Farmacologia

Farmacologia Clinica
AO L. Sacco Università di Milano-

Paracelso sosteneva i seguenti corollari tuttora validi:

La sperimentazione è essenziale nell'esame delle risposte dell' organismo alle sostanze chimiche

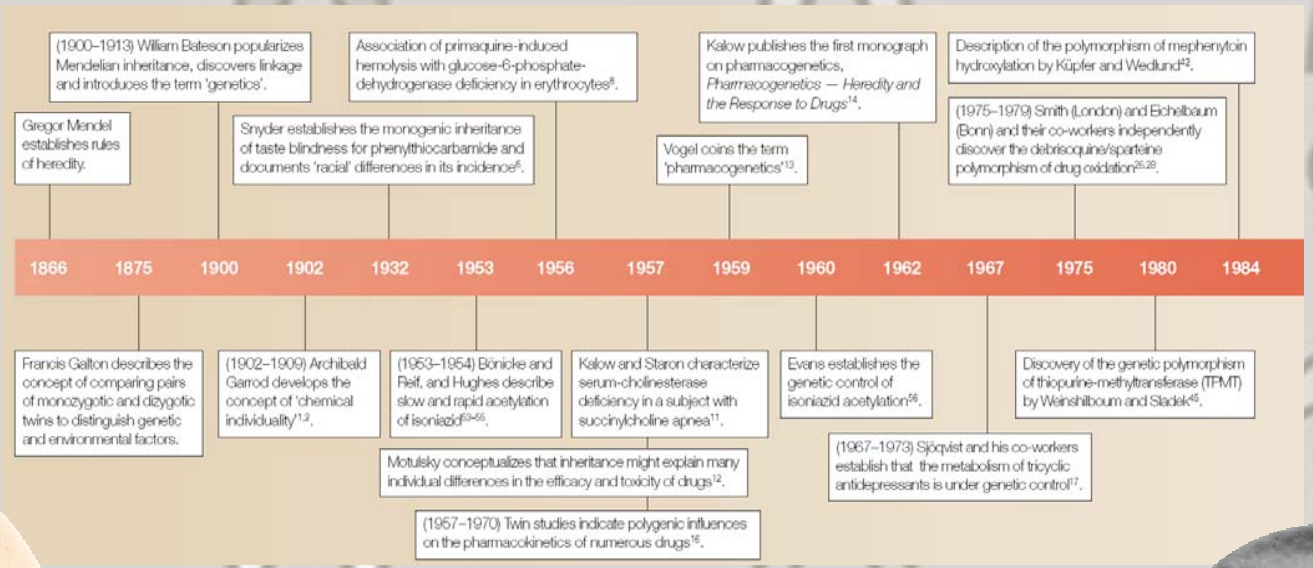
Si deve poter distinguere tra proprietà terapeutiche e proprietà nocive delle sostanze chimiche ma:

–***Nessuna sostanza di per sé è un veleno, è la dose che fa di una sostanza un veleno***

–***Si dovrebbe accertare un grado di specificità delle sostanze chimiche e dei loro effetti terapeutici o tossici.***

“…….Every active drug is a poison, when taken in large enough doses; and in some subjects a dose which is innocuous to the majority of people has toxic effects, whereas others show exceptional tolerance of the same drug……”

Sir Archibald E. Garrod (1857-1936)



Gregor Johann Mendel (1822-1884)

William Bateson (1861-1926)

Tappe storiche che hanno portato alla regolamentazione tossicologica per i Farmaci in fase pre-clinica

-1930 (USA): gravi reazioni tossiche oculari per uso di cosmetici con i p-fenilendiammina
-1937 (USA): un centinaio di morti per somministrazione di sulfamidici in glicol etilenico
-1938 (USA): nascita della FDA (Food and Drug Administration)
-anni ’60 (Europa): la talidomide antiemetico somministrato in gravidanza provoca una decina di migliaia di bambini affetti da focomelia

1961-Ritiro dal commercio della Talidomide

1. **Affidabilità dei test sugli animali**

2. **Necessità di monitorare il profilo di sicurezza di un farmaco**

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide (' Distaval ') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

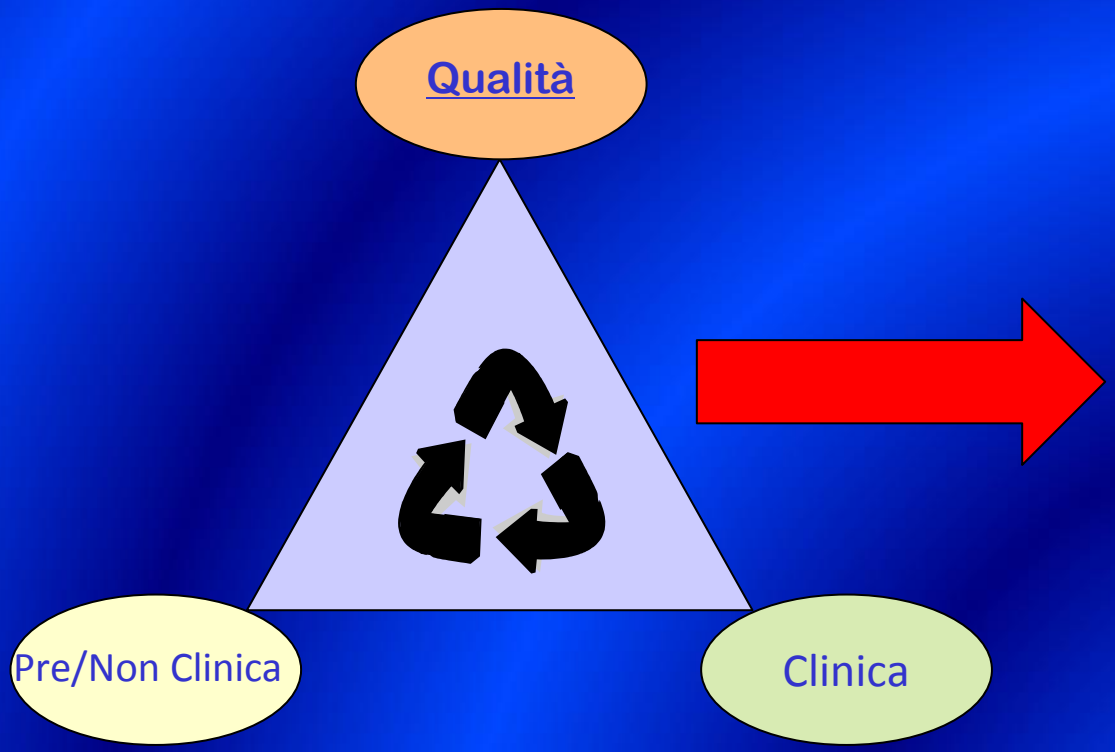
These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales. W. G. McBRIDE.

*** In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to " reports from two overseas sources possibly associating thalidomide (' Distaval ') with harmful effects on the fœtus in early pregnancy ". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

Il medicinale: il risultato di un processo di sviluppo integrato



RICERCA & SVILUPPO: i passi fondamentali

- RICERCA DI BASE
  - Sviluppo chimico
  - Sviluppo galenico (farmaceutico)
- RICERCA PRECLINICA
  - Tossicologia e Farmacologia
- RICERCA CLINICA
  - Fase I, II, III, IV
- REGISTRAZIONE E COMMERCIALIZZAZIONE
  - Fase IV

Le fasi della ricerca clinica

	Obiettivi	*Soggetti*	*Centrati su*
FASE 1	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	Farmaco
FASE 2	Attività terapeutica Tollerabilità a breve termine	Malati	Malattia
FASE 3	Efficacia terapeutica	Malati	Malato
FASE 4	Efficacia terapeutica (pratica clinica) Farmacovigilanza Estensione prop. terapeutiche	Malati	Malato/farmaco

Nel processo di sviluppo di un farmaco si possono identificare 4 passaggi ben definiti:

in 3 determinare il profilo di sicurezza è essenziale

- ✓ La fase di ricerca scientifica e di scoperta (drug discovery)
- ✓ La fase non-clinica (studi in vitro, modelli animali)
- ✓ Le fasi di sperimentazione clinica I-III
- ✓ La fase di sorveglianza dopo l'immissione sul mercato (fase IV)

Direttive EU per lo sviluppo dei farmaci

Direttiva 2001/20/CE

Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il **riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica** nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee L 121/34 del 1° maggio 2001*

Direttiva 2005/28/CE

Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005 che stabilisce i **principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano** nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 91/13 del 9 aprile 2005*

COMMISSIONE EUROPEA

Bruxelles, 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE

Considerazioni ed obiettivi

- La Direttiva sulla sperimentazione clinica del 2001, che non ha previsto alcun meccanismo di cooperazione tra gli Stati membri, è stata, sotto certi aspetti, un esempio negativo che non va seguito
- Un sistema di cooperazione tra gli Stati membri per la valutazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica.
- Un meccanismo per le "ispezioni di sistema" dei sistemi di regolamentazione della sperimentazione clinica dei paesi terzi.

Considerazioni ed obiettivi

- fascicolo di autorizzazione armonizzato;
- "portale unico" per presentare una domanda di autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica, collegato a una banca dati dell'Unione europea
- procedura di valutazione flessibile e rapida,
- meccanismo chiaro per designare uno "Stato membro relatore";
- chiara distinzione tra gli aspetti in relazione ai quali gli Stati membri cooperano nell'ambito della valutazione e gli aspetti di carattere intrinsecamente etico o nazionale/locale sui quali la valutazione è effettuata individualmente da ciascuno Stato membro

Il sorpasso dell'Europa

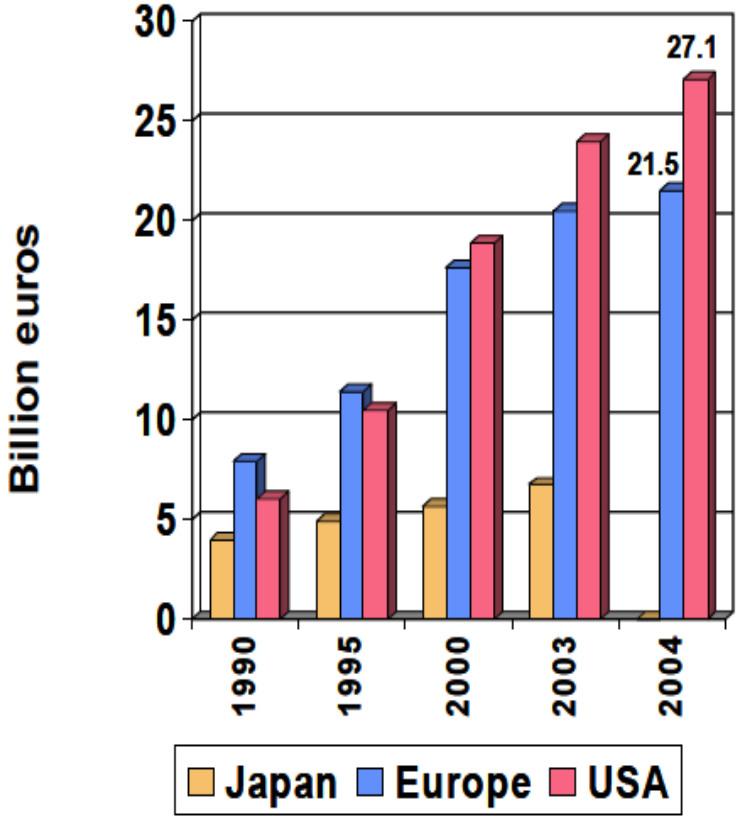


Figure 1: Pharmaceutical R&D expenditure in Europe, USA and Japan 1990-2004[2]

- Europe has lost its leading place as a global centre for biomedical research.
- Despite a five-fold increase in the Pharmaceutical trade surplus over the last 10 years, investment in research and development (R&D) is declining markedly in comparison with the US

Senza approvazione nè sperimentazione né mercato

- L'unica metodologia affidabile alla base della valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci è quella che obbedisce a principi scientifici (SBDA).
- La valutazione scientifica dei dati è lo strumento per proteggere la salute pubblica sia durante la fase autorizzativa dello sviluppo di un prodotto medicinale, che per la sua registrazione

  - *True genius resides in the capacity for evaluation uncertainty , hazardous, and conflicting information (W. Churchill)*

Autorizzazione

- Tutte le sperimentazioni cliniche devono essere autorizzate dall'AC, che deve valutare (*assessor*) la qualità, la sicurezza (dati non e clinici) e prima che il farmaco possa essere somministrato.

E' responsabilità dell'Autorità Regolatoria assicurare ragionevolmente che un medicinale sperimentale o da immettere sul mercato sia **sicuro** di qualità ed **efficace**.

AC unificata

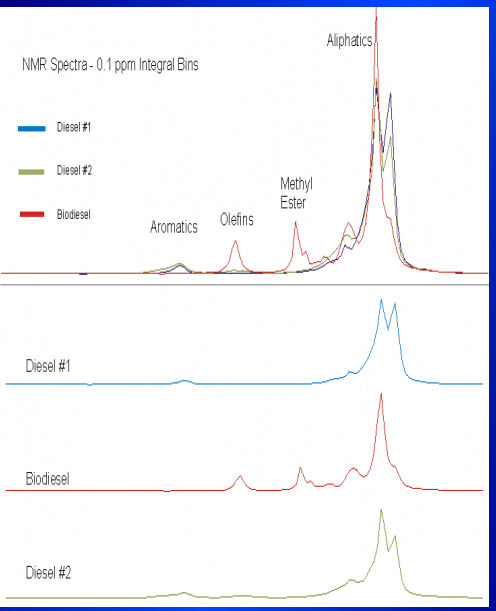
- **DL 13 settembre 2012, n. 158 (pubblicato nella G.U.R.I. in data 13 settembre 2012, Serie generale n. 214**
- Art. 12, comma 5: trasferisce all'AIFA le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali già attribuite all'ISS dal Dlgs 211/2003.

Il profilo di sicurezza

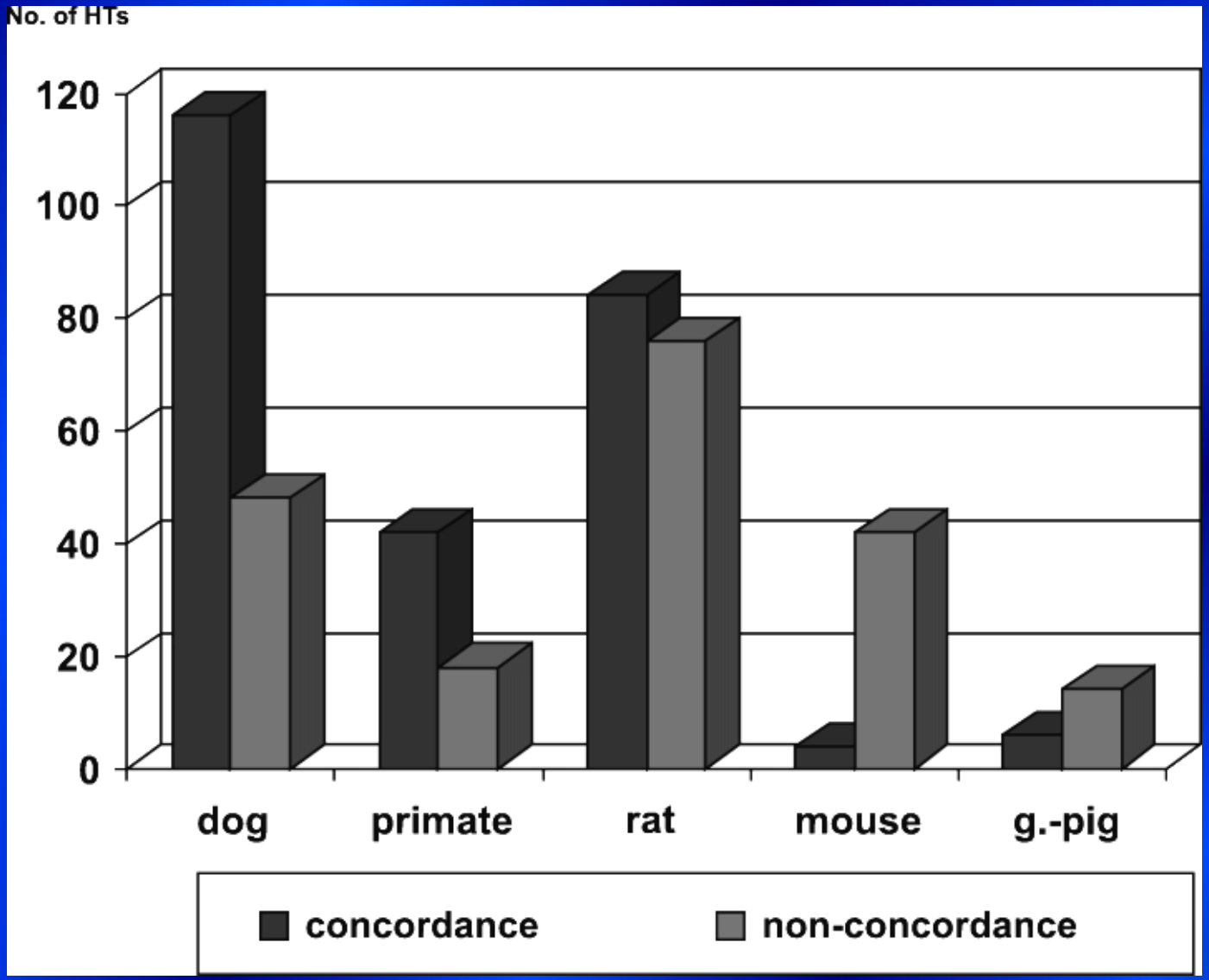
fase preclinica

Sviluppo e Valutazione

- Richiedono l'applicazione di una metodologia internazionalmente codificata, aderente a norme e linee guida internazionali.



Predittività degli studi animali di 221 effetti tossici di 150 farmaci nell'uomo. La concordanza totale è risultata pari al 71%.



Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

responsible for preparing the Agency's opinions on all questions concerning medicines for human use.

established by Regulation (EC) No 726/2004 and replaced the former Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

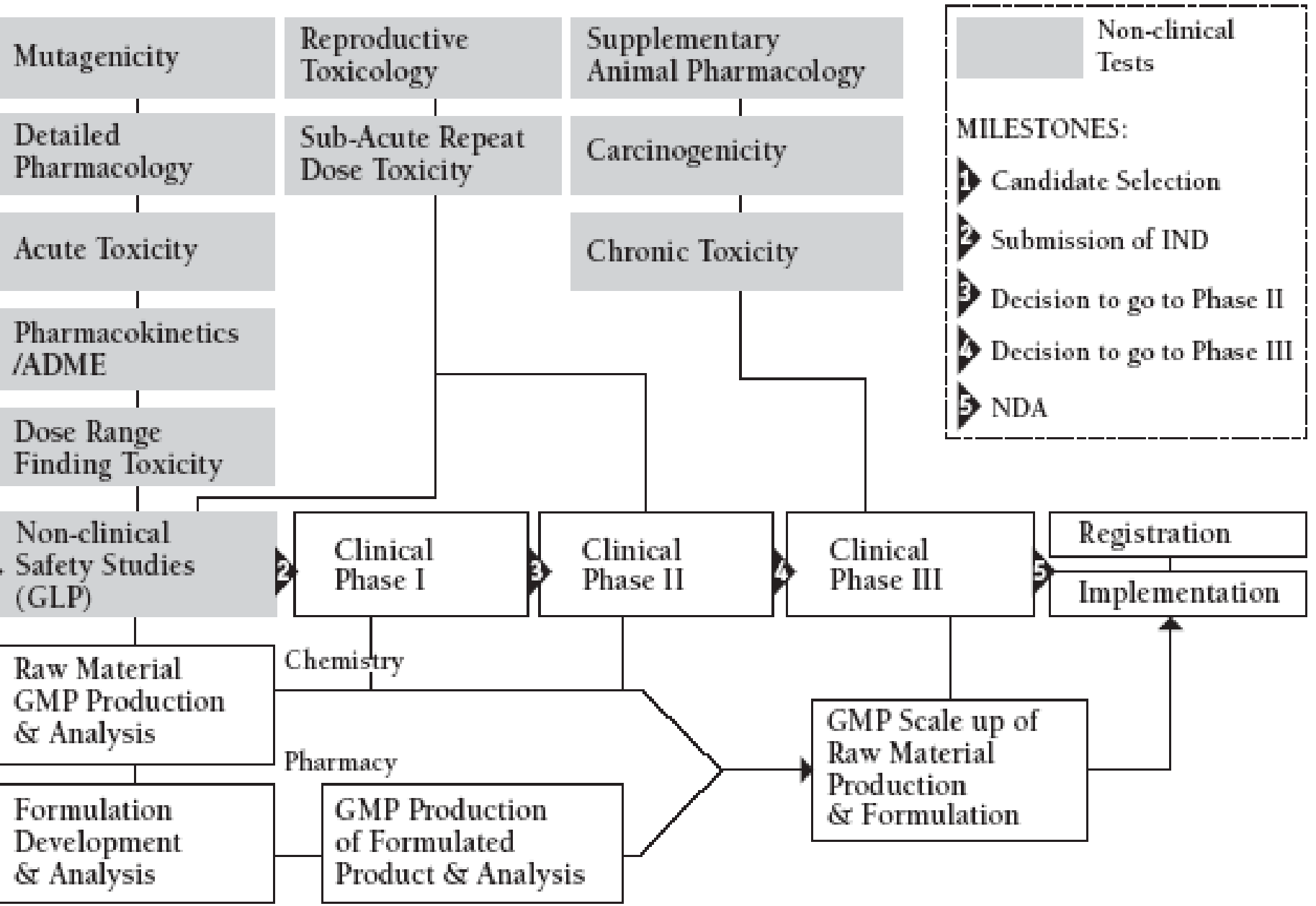
Brings together the regulatory authorities and pharmaceutical industry of Europe, Japan and the US to discuss scientific and technical aspects of drug registration

ICH's mission is to achieve greater harmonisation to ensure that safe, effective, and high quality medicines are developed and registered in the most resource-efficient manner.

Linee guida ICH / CHMP per lo sviluppo preclinico

- CHMP/SWP/28367/07 July 2007 ***Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products***
- ICH S2A & S2B: Genotoxicity testing
- ICH S4: Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals
- ICH S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
- ICH S7: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals
- ICH S9 Anticancer Pharmaceuticals
- ICHM3rev2: Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals
- Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity. CPMP/SWP/1042/99
  - **(www.ich.org; www.ema.europa.eu)**

COMPONENTS OF PRODUCT DEVELOPMENT



Studi di tossicità generale: quali?

1. **Acuta**: singola somministrazione

2. **Subacuta** (dosi ripetute): 14-28 giorni

3. **Subcronica** (10-25 % della vita dell'animale, subcronica): 3-6 mesi (nel ratto)

4. **Cronica** (> 50% della vita): 1-2 anni nel ratto (in genere studi di cancerogenesi)

Tossicità acuta

Determinare il massimo rischio causato dalla

- somministrazione per la via prescelta
- esposizione accidentale (di solito ingestione)
- massima esposizione sistemica possibile (via endovenosa)
- stabilire grossolanamente l'organo (il sistema) bersaglio
- definire le dosi con cui partire negli studi di tossicità subacuta

TOSSICITA' DA ESPOSIZIONE RIPETUTA

determina natura degli effetti tossici ed organi bersaglio

determina NOEL, NOAEL, LOAEL e LOEL

valutazione circa la necessità di studi di immunotossicità, nonché la determinazione di eventuali rischi per la funzione riproduttiva (fertilità maschile)

Durata del trattamento	Durata degli studi di tossicità
1 giorno (una o più dosi)	2 settimane (subacuta)
≤ 7 giorni	4 settimane (subacuta)
≤ 30 giorni	tre mesi (subcronica)
> 30 giorni	6 mesi (cronica)
6 mesi e più (anche non continuativi; es. farmaci per allergie stagionali, ansiolitici)	anche studi di cancerogenesi (18-24 mesi)

Studi di cancerogenesi

Identificare capacità di indurre tumori nell'animale e possibile rischio per l'uomo

Due specie animali (preferito ratto)
Somministrazione per la stessa via proposta per l'uomo
Documentazione assorbimento
Somministrazioni giornaliere
Gruppi sperimentali di almeno 100 animali (50 maschi e 50 femmine), uno per ogni livello di dose

- dose massima deve esercitare almeno un minimo effetto tossico oppure una tossicità minima a livello di organo bersaglio

- dose minima deve essere pari al doppio o al triplo della dose terapeutica massima per l'uomo o della dose che produce un effetto farmacologico nell'animale

- dose intermedia è la media geometrica fra la dose massima e la dose minima

Gli studi di cancerogenesi sono richiesti per nuove molecole ma particolarmente, per quelle appartenenti a determinate categorie:

- molecole di una classe chimica che ha già dimostrato effetti cancerogeni rilevanti anche per l'uomo
- relazione struttura attività che suggerisce un rischio cancerogeno
- evidenza di lesioni neoplastiche negli studi di tossicità ripetuta
- ritenzione a lungo termine della molecola o suoi metaboliti, in determinati organi
- evidenze di positività nei test di mutagenesi

Studi di mutagenesi/genotossicità

Identificazione delle sostanze capaci di indurre danni genetici nella progenie in seguito all'interazione con il materiale genetico delle cellule germinali (hazard identification) e stima quantitativa del danno

I test di mutagenesi sono test in vitro e in vivo che hanno il compito di evidenziare composti che inducono danno genetico attraverso meccanismi diversi:

-Mutazioni geniche

-Aberrazioni cromosomiche

-Modifiche nel numero di cromosomi