

“L'ESPERTO RISPONDE” Dottoressa Anna Laurenti

Oggi parliamo di....

## **Il viaggio di un farmaco dalla progettazione all'arrivo in commercio del suo equivalente.**

Un progettazione di un nuovo farmaco deve derivare da una necessità terapeutica e deve offrire uno strumento vantaggioso in termini di efficacia, sicurezza ed utilità.

Il percorso che porta dallo studio iniziale alla disponibilità in commercio di un nuovo trattamento richiede un periodo non inferiore a 10 – 12 anni e l'iter procedurale passa attraverso diverse fasi:

fase 0 (preclinica): le nuove molecole vengono sottoposte a un screening farmacologico eseguito in vitro, per vedere se possiedono attività terapeutica; vengono sottoposte ad esami su animali da laboratorio per comprendere le loro attività farmacocinetiche e farmacodinamiche, ossia per valutare se hanno una via di somministrazione accettabile, in che modo vengono assorbiti, come raggiungono i bersagli per esplicare l'azione desiderata, in che modo vengono eliminati e per valutare la loro tossicità. In questa fase, che dura mediamente 2-3 anni, si verificano anche gli effetti tossici, teratogeni, cancerogeni delle sostanze prese in esame.

Al termine di questa sezione, le molecole, per passare alla fase 1, devono avere un'autorizzazione dal ministero della Salute; generalmente, sempre in questa fase, l'azienda che conduce la ricerca, prima di presentare la documentazione necessaria per ottenere l'autorizzazione, provvede a brevettare le molecole.

Sebbene la brevettabilità nel settore farmaceutico si presti a critiche di ordine etico, si ha comunque la necessità di tutelare con il brevetto gli investimenti effettuati dalle aziende che sono le principali conduttrici della ricerca, al fine di evitare che l'invenzione possa essere sfruttata dalle concorrenti dell'impresa innovatrice, a discapito e vanificazione dell'attività di ricerca.

Fase 1: è la prima sperimentazione sull'uomo. In caso di farmaci antitumorali la fase 1 avviene su pazienti in fase avanzata di malattia, in modo tale che, in caso di attività, il paziente ne possa trarre immediato beneficio; in questa fase il numero di pazienti è limitato (20 – 50) e i pazienti devono sottoscrivere un consenso informato.

Fase II: si effettua su un numero maggiore di individui, dura generalmente un paio di anni, serve per stabilire la minima dose efficace, la via di somministrazione ottimale, e contemporaneamente si continuano ad acquisire informazioni sulla sicurezza e tollerabilità della molecola.

Fase III: rappresenta l'ultima verifica prima dell'entrata in commercio, può richiedere alcuni anni e si effettua su qualche centinaia di pazienti. In questa fase si deve verificare che la nuova molecola offra dei vantaggi rispetto ai prodotti già esistenti, in modo da giustificarne la commercializzazione.

Fase IV: avviene dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio e il farmaco viene distribuito a un numero ancora maggiore di pazienti. Qui si controllano i possibili effetti collaterali del farmaco su larga scala, o interazioni farmacologiche, che nelle fasi di sperimentazioni precedenti non erano stati rilevati.

La tutela brevettuale garantisce che l'azienda detentrica del brevetto possa commercializzarlo in esclusiva per almeno 20 anni.

Tenendo conto che occorrono almeno 10-12 anni perché un nuovo medicinale passi le diverse fasi della sperimentazione clinica e arrivi sul mercato, all'azienda rimangono solo 8 anni per ripagarne complessivamente 20. Per questa ragione è stato istituito il "certificato di protezione supplementare" che è il titolo in forza del quale si prolunga la durata dell'esclusività brevettuale limitatamente al prodotto medicinale, al fine di far recuperare all'azienda il tempo intercorso tra la data della domanda di brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto stesso.

Una volta scaduto il brevetto, possono essere commercializzati i farmaci equivalenti. Per medicinale equivalente si intende un medicinale che, oltre a contenere nella propria formulazione, la stessa quantità di principio attivo, ha anche una bioequivalenza, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità, con un medicinale di riferimento (o "brand") che abbia brevetto scaduto.

Ciò che può variare in un farmaco equivalente rispetto al brand è la composizione qualitativa/quantitativa degli eccipienti, ossia di quelle sostanze utilizzate per favorire la stabilità, la conservazione, la somministrazione e l'assorbimento delle preparazioni farmaceutiche, senza avere attività farmacologica.

Perché un'azienda produttrice di un equivalente possa commercializzare un medicinale, deve ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

e perché ciò avvenga, il medicinale prodotto deve rispettare vari requisiti tra i quali:

- Deve esistere un farmaco di riferimento e l'equivalente non può essere messo in commercio finché non siano trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.
- L'azienda richiedente deve dimostrare che il medicinale è bioequivalente al medicinale di riferimento, deve assicurare che il processo di produzione segua le linee guida europee e che le materie prime soddisfino le specifiche della farmacopea europea.
- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo del medicinale equivalente devono essere armonizzati con quelli del medicinale di riferimento.

Il richiedente l'AIC per un equivalente non è tenuto a fornire i risultati delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un equivalente di un medicinale di riferimento.

Gli studi di bioequivalenza sono studi il cui scopo è quello di confrontare la biodisponibilità di due prodotti, ove per biodisponibilità si intende la quantità di principio attivo che arriva in circolo dopo la somministrazione, in relazione alla velocità con cui questo passaggio avviene. Due medicinali sono bioequivalenti quando, con la stessa dose, le loro concentrazioni nel sangue, rispetto al tempo, sono così simili che è improbabile che possano avere diversa efficacia e sicurezza; questo comporta una equivalente concentrazione del farmaco nel sito di azione con equivalente effetto terapeutico.

Per poter autorizzare un medicinale equivalente si deve pertanto dimostrare un'adeguata qualità del medicinale e la sua bioequivalenza rispetto al farmaco di riferimento.

Per chiarimenti riguardo l'argomento, ricordo che sono a disposizione di tutti i pazienti, tutti i giorni, dal lunedì al venerdì, dalle 13,00 alle 15,00 al numero 377-9588159.