

LA QUALITÀ

RICERCA E LEGISLAZIONE

* **Lamberto Monti**

Lo scopo delle legislazioni di controllo sullo sviluppo, sulla produzione e sulla commercializzazione dei farmaci è, in tutte le nazioni, quello di assicurare ai cittadini la disponibilità di farmaci di qualità, sicuri ed efficaci. Il significato del requisito della qualità che i farmaci devono possedere per legge non è solo di carattere chimico (identità e purezza degli ingredienti che li compongono, peraltro indispensabili), come si potrebbe essere indotti a credere, ma anche squisitamente biologico dipendendo dal grado di qualità gli altri altrettanto obbligatori requisiti della sicurezza e dell'efficacia.

In pratica, "di qualità" è un farmaco del quale sono state sperimentalmente dimostrate, nel corso dello sviluppo, la sicurezza e l'efficacia terapeutica nell'uomo e che mantiene intègre queste caratteristiche durante tutta la sua vita di produzione industriale. Questa descrizione fa intuire che il problema della qualità pervade, oltre il modo di produrre il farmaco, anche le azioni di ricerca attinenti al suo sviluppo, che ha lo scopo di trasformare la sostanza farmacologicamente attiva di partenza in un prodotto finale impiegabile per la cura o la prevenzione di una malattia umana accettato dalla comunità clinica.

Come è noto, lo sviluppo dei farmaci si compone di due fasi indipendenti come metodiche sperimentali adottate e come finalità intrinseche: la fase di sviluppo preclinico e la fase di sviluppo clinico. Nella fase di sviluppo preclinico si distinguono azioni sperimentali di carattere chimico tendenti alla messa a punto dei metodi di produzione della sostanza attiva e delle forme di dosaggio e dei metodi di analisi della sostanza attiva come tale e nella forma di dosaggio e della sostanza attiva e dei suoi metaboliti nel sangue, nei tessuti e nei fluidi biologici e azioni sperimentali di carattere biologico, che comprendono gli studi nell'animale di farmacodinamica, farmacocinetica (il così detto ADME: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) e di tossicologia.

Lo scopo dello sviluppo preclinico è quello di dimostrare che i metodi di produzione messi a punto sono validi, riproducibili e trasferibili alla dimensione industriale e che il farmaco sperimentale è sufficientemente sicuro e possiede le caratteristiche farmacologiche, cinetiche e tossicologiche che ne permettono e giustificano la sperimentazione in soggetti umani.

La fase di sviluppo clinico si compone notoriamente delle tre ulteriori fasi convenzionalmente chiamate I o di farmacologia clinica, destinata alla conferma in volontari sani (con specifiche eccezioni) dell'effetto farmacologico, del me-

cansimo d'azione, della cinetica e della tollerabilità del farmaco sperimentale, II, condotta su numeri ridotti di pazienti rigorosamente selezionati e destinata alle prime verifiche dell'efficacia terapeutica e della sicurezza e alla ricerca e ottimizzazione delle dosi, e III, condotta su numeri più ampi di pazienti meno rigorosamente selezionati e destinata alla conferma dell'efficacia e della sicurezza.

Esiste anche una fase IV, che si svolge dopo che il farmaco è stato immesso nella pratica clinica (fase post-marketing) e che si compone di studi di coorte ed epidemiologici i quali, facendo parte delle attività di farmacovigilanza, sono destinati a verificare, rispettivamente in specifiche popolazioni o nella popolazione generale, la comparsa e l'incidenza degli effetti collaterali. Non è infrequente che gli studi clinici di fase IV vengano concordati con l'autorità sanitaria all'atto della registrazione. L'esperienza accumulata nel corso dell'ultimo centinaio di anni della storia della ricerca, sviluppo e produzione dei prodotti medicinali ha permesso di individuare i capisaldi sui quali costruire la qualità di questi prodotti: personale qualificato ed esperto, metodiche sperimentali, di produzione e di controllo adeguati, validati e riproducibili, apparecchiature e strumenti costantemente tarati, ordini agli esecutori comprensibili, inequivocabili e condivisi, schemi organizzativi sperimentali e produttivi razionali, metodi adeguati per la raccolta, la

valutazione e la conservazione dei dati. In particolare, le sperimentazioni nell'uomo, con l'introduzione in USA nel 1962 dei Kefauver-Harris Amendments, si avvalgono dei così detti studi controllati, che devono essere organizzati in modo che siano corretti, validi ed adeguati i criteri di diagnosi della malattia che il farmaco sperimentale è destinato a curare e di selezione dei pazienti, la numerosità del campione ai fini dell'analisi statistica dei risultati, il sistema di randomizzazione, il metodo di confronto con un placebo o con un farmaco della stessa categoria, la scelta del sistema di prevenzione della soggettività nei giudizi, la dimensione delle dosi da somministrare, la distribuzione dei controlli intermedi, la durata dei trattamenti e la scelta dei metodi di analisi statistica.

La preoccupazione della qualità è di assicurare la veridicità dei dati prodotti dalle fasi di sviluppo e, come detto, la conservazione nella fase produttiva delle caratteristiche chimiche e biologiche del prodotto medicinale prototipo quale è uscito dallo sviluppo stesso.

L'assicurazione della qualità non si compone solo di interventi di controllo, come viene ritenuto da molti, ma trova il suo sostegno indispensabile, anche ai fini economici, nello studio dei processi, nella individuazione delle azioni che possono essere critiche per la qualità stessa e nella definizione di regole e comportamenti che serva-

no ad evitare o prevenire errori e deviazioni nel compimento di tali azioni. L'esigenza della qualità deve rientrare nell'habitus mentale e professionale degli operatori nel campo della ricerca, sviluppo e produzione dei farmaci.

Le norme che è necessario seguire per garantire la qualità, e quindi anche l'efficacia e la sicurezza dei farmaci, sono state codificate in documenti o linee guida, tra cui i tre internazionalmente noti come GLP (Good Laboratory Practice), GCP (Good Clinical Practice) e GMP (Good Manufacturing Practice).

Le GLP dettano le norme per la conduzione delle sperimentazioni tossicologiche, ma sono estensibili a tutte le sperimentazioni di carattere biologico. Le GCP dettano le norme per la conduzione degli studi clinici. Esse sono le discendenti delle norme proposte d'istinto dopo la conclusione del processo di Norimberga come reazione alle pratiche mediche naziste durante la II guerra mondiale e delle successive revisioni, come ad esempio quelle di Helsinki e di Venezia; sono orientate alla tutela dell'integrità dei pazienti ed estensibili alle pratiche ospedaliere (ad esempio, fa parte delle GCP l'istituto del consenso informato). Le GMP dettano infine le norme per la fabbricazione della sostanza attiva e della forma di dosaggio.

Le GCP sono state prese in consi-

derazione dalle annuali conferenze internazionali per l'armonizzazione dei criteri di valutazione dei farmaci tra Europa, Stati Uniti e



Olcelli Farmaceutici srl
GIUSSANO (MI) ITALIA

La società opera nel settore chimico-farmaceutico e dietetico-alimentare da oltre 50 anni con particolare attenzione al settore ospedaliero.

LABIOCOSMESI
Una nuova linea appositamente studiata e realizzata per soddisfare le particolari esigenze delle case di cura e degli ospedali, sempre più attenti ad ottimizzare il servizio nei confronti degli utenti ed operatori.

OLCELLI FARMACEUTICI srl
Via San Damiano 24/a
20034 Giussano (MI) - I

Tel (+39) 0362 355194
Fax (+39) 0362 355195
info@olcelli.it
www.olcelli.it

Giappone (ICH, International Conference on Harmonisation) e sono valide in tutti questi paesi. Anche le GMP sono una linea guida ICH, ma solo per la parte che riguarda la produzione della sostanza attiva.

I medici e i farmacisti, come pure gli utilizzatori dei farmaci, non hanno modo di poter valutare la qualità dei farmaci. Questi operatori e cittadini devono essere quindi garantiti sulla qualità dei prodotti che prescrivono, dispensano e utilizzano. Si assume la responsabilità di fornire questa garanzia lo Stato attraverso l'istituto della registrazione dei farmaci (cioè l'esame eseguito da esperti di un dossier compilato dalle imprese proponenti contenente in dettaglio tutti i dati emersi dalle fasi di sviluppo e i flow-sheets di produzione) e attraverso l'istituto delle ispezioni che esperti ministeriali compiono periodicamente ai laboratori e agli impianti produttivi delle imprese farmaceutiche per verificare la corretta applicazione delle GLP, GCP (in caso della registrazione in corso di un nuovo farmaco) e GMP.

Le ispezioni sono oggetto di accordi internazionali: per esempio, gli Stati Uniti d'America non accettano i risultati delle ispezioni ministeriali eseguite in Europa, ma un trattato stipulato dall'Italia con questo paese autorizza le ispezioni dell'FDA (Federal Food and Drug Administration) a imprese italiane che esportano in USA i loro farmaci e viceversa. Le aziende si tutelano dal derogare dalle regole della qualità e dalle gravi sanzioni conseguenti con l'istituzione delle così dette QUAU (Quality Assurance Units), cioè gruppi di esperti dell'azienda che vegliano sulla corretta applicazione di queste regole; le QUAU lavorano in contraddittorio con il controllo di qualità interno ai laboratori e agli impianti dell'azienda.

Le linee guida non hanno forza di

legge, ma contengono dei riferimenti tecnici che le imprese farmaceutiche si guardano bene da non rispettare se non vogliono incorrere in incidenti durante la registrazione dei loro prodotti; le norme di buona qualità assumono quindi, nel settore farmaceutico, una importanza strategica fondamentale.

I prodotti delle piante di cui è noto e giustificato l'uso medicinale vengono per la maggior parte dispensati in Italia e altrove come integratori alimentari. Secondo la legge, questi prodotti sono alimenti e precisamente "sono fonti concentrate di nutrienti o di altre sostanze che esercitano un effetto nutritivo o fisiologico...". A giudicare da come parte di questi prodotti viene proposta, l'effetto fisiologico si esplicita nella capacità, ad esempio, di ridurre un fattore di rischio di contrarre malattie tumorali o cardiache o di contrarre infezioni batteriche o virali, di controllare i sintomi del climaterio, gli stati ansiosi o i cambiamenti di umore oppure gli effetti dello stress, ecc..

E' implicito che in generale le sostanze cui viene attribuito l'effetto fisiologico debbano agire per via sistemica. Di conseguenza, si può affermare che anche nel campo degli integratori alimentari le problematiche da affrontare in fase di produzione delle sostanze attive e delle forme di dosaggio affinché le proprietà biologiche dei prodotti finali non risultino compromesse e possano essere esercitati gli effetti fisiologici attesi sono uguali a quelle che vengono incontrate nella produzione di farmaci. Cioè la qualità degli integratori dovrebbe essere di tipo farmaceutico.

Le Autorità europee si stanno occupando a vari livelli degli integratori alimentari. L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare, EFSA, ha per esempio elaborato una linea guida relativa

ai problemi di sicurezza degli integratori che contengono sostanze vegetali. Questa normativa prevede che alle sostanze oggetto di un uso prolungato nel tempo e con elevati livelli di esposizione da parte dei consumatori senza che vi siano notizie di incidenti tossici possa essere applicata una presunzione di sicurezza e che non vi sia motivo quindi di richiedere dati aggiuntivi rispetto a quelli conosciuti.

Per questa categoria di prodotti, la qualità viene lasciata nella responsabilità dei produttori, i quali sono peraltro tenuti ad attenersi alle prescrizioni al riguardo della legislazione sugli alimenti.

Per le sostanze per le quali la presunzione di sicurezza non può essere rivendicata, vengono chiesti dati aggiuntivi, eventualmente prodotti mediante opportuni studi tossicologici. Viene chiesta anche la descrizione del procedimento di produzione e delle misure di qualità assunte facendo riferimento alle norme emesse dall'Agenzia Europea del farmaco, EMA, e da altre istituzioni sovranazionali.

Tuttavia, la linea guida dichiara che rientra nei suoi scopi la valutazione del rischio e non la sua gestione; pertanto essa non richiede la risoluzione di problemi come la costanza nel tempo della composizione dei prodotti e l'equivalenza dei diversi lotti di produzione, che sono molto importanti ai fini della qualità di tipo farmaceutico.

Anche presso la Commissione Europea sono in studio norme che riguardano gli integratori alimentari, inclusi quelli vegetali. Un punto qualificante di queste norme dovrebbe consistere nell'obbligo da parte dei produttori di dimostrare, almeno con dati di letteratura, che gli effetti rivendicati per i loro prodotti sono giustificati

* SOCIETÀ ITALIANA DI FITOTERAPIA

30° Congresso Italiano di Estetica Applicata

MEDIOLANUM FORUM

les nouvelles esthétiques
ITALIA spa

17.18.19. ottobre 2009
ASSAGO - MILANO

INFO: Les Nouvelles Esthétiques Italia - Via M. Melloni, 36 - 20129 Milano
Tel. 02.747656 - 02.747053 - fax 02.70100018 - 02.7496182 • e-mail: eventi@lneitalia.com