

# Farmaco dello studio: dalla produzione ai partecipanti

## Introduzione

Durante lo sviluppo clinico le strutture utilizzate per la fabbricazione e distribuzione disponibili per un farmaco autorizzato potrebbero non essere adatte a un prodotto medicinale sperimentale (investigational medicinal product, IMP), tuttavia non deve avere un impatto sulla qualità dell'IMP. Tutti i farmaci sia autorizzati che sperimentali devono essere fabbricati, conservati e distribuiti secondo linee guida di buona prassi di fabbricazione (Good Manufacturing Practice, GMP) e per gli IMP devono essere osservati alcune speciali considerazioni. Questi sono importanti per garantire che l'IMP possa essere somministrato in modo sicuro ai partecipanti alla sperimentazione.

## Fabbricazione

Quanto farmaco dello studio è necessario per svolgere uno studio clinico?

La quantità di farmaco utilizzata in uno studio clinico (prodotto medicinale sperimentale, IMP) richiesta differisce in ciascun stadio di sviluppo clinico:

- Negli studi clinici iniziali (Fase I), vengono fabbricate piccole quantità in un laboratorio (ad es., da 5 a 50 g).
- Per gli studi di Fase II e Fase III, sono fabbricate quantità più grandi di IMP necessarie per gli studi (da 100 g a 1 kg), in una struttura di produzione.

Una volta che viene approvato uno studio clinico, devono

essere previsti i requisiti per il farmaco dello studio e deve essere sviluppato un piano per la fabbricazione e la fornitura. Gli IMP possono essere farmaci completamente nuovi oppure medicinali approvati in precedenza in un modo diverso o esaminati in una nuova malattia.

## **Considerazioni per la fabbricazione di farmaci per gli studi clinici.**

### **Tipo di farmaco**

Farmaci differenti sono prodotti in modi diversi, e alcune **tecniche di fabbricazione** possono essere più complicate di altre. Ad esempio:

- Agenti biologici come l'insulina sono prodotti da cellule o organismi viventi e sono quindi "coltivate".
- I medicinali convenzionali sono artificiali o "sintetizzati".

Farmaci differenti hanno anche **stabilità e periodo di validità** differenti. Perciò, i fabbricanti devono prendere in considerazione quanto IMP può essere prodotto in ciascun periodo di tempo e per quanto tempo resterà attivo. Ad esempio, gli IMP con bassa stabilità devono essere prodotti in quantità più piccole ma più frequentemente. È necessario prendere in considerazione anche la **forma** del farmaco. Ad esempio, un farmaco può essere realizzato sotto forma di liquido, compressa, capsula o soluzione iniettabile.

### **Dosaggio e fornitura**

È importante garantire che sia disponibile una quantità adeguata dell'IMP per uno particolare studio clinico considerando le variazioni nel numero di partecipanti arruolati nello studio o la stabilità del farmaco. Gli errori non sono soltanto costosi ma possono anche mettere a rischio

il successo di una sperimentazione e la sicurezza dei partecipanti.

- **Una previsione in eccesso** significa che verrà prodotta una quantità eccessiva di farmaco, portando a uno spreco (i costi di produzioni risultano elevati).
- **Una previsione in difetto** significa che non vi sarà una sufficiente quantità di farmaco per completare il corso del trattamento e per terminare con successo lo studio.

## **Imballaggio**

Nell'UE, l'imballaggio del farmaco di uno studio clinico è regolamentato (la legge definisce quello che deve essere stampato sulla confezione). In molti studi clinici, l'imballaggio deve permettere inoltre il "mascheramento" dei farmaci dello studio. Il processo di mascheramento è progettato per garantire che i partecipanti e i medici non sappiano se un particolare partecipante stia assumendo l'IMP o il comparatore. I processi di fabbricazione devono garantire che il farmaco dello studio e il comparatore appaiano uguali, ad esempio per quanto riguarda il colore e il gusto.

Il disegno dell'imballaggio deve essere preso accuratamente in considerazione in relazione a eventuali difficoltà di tipo fisico manifestate dai partecipanti alla sperimentazione. Ad esempio, i tappi "a prova di bambino" sulle bottiglie possono essere problematici per i partecipanti affetti da artrite.

## **Localizzazione dello studio clinico**

Un'importante considerazione è dove (in quale regione/varietà di luoghi) sarà necessaria la maggior parte del farmaco. I fabbricanti devono decidere dove è più ragionevole fabbricare l'IMP e in che modo saranno in grado di fornirlo ai centri dello studio clinico, soltanto in un paese o in una serie di diversi paesi. Devono inoltre prendere in considerazione le diverse regole e i differenti regolamenti relativi

all'importazione degli IMP in vari paesi.

## Controllo della qualità

Alla produzione e al controllo di qualità degli IMP si applicano specifici regolamenti, al fine di minimizzare il rischio per i partecipanti derivante da un cattivo controllo della qualità. Nell'UE, i fabbricanti del farmaco devono seguire le linee guida di GMP per i farmaci autorizzati, che coprono i seguenti elementi:

- **Gestione della qualità:** il sistema con cui il fabbricante è in grado di monitorare il controllo della qualità.
- **Personale:** le persone coinvolte nel processo di controllo della qualità vengono addestrate adeguatamente.
- **Strutture e attrezzature:** gli edifici e le attrezzature utilizzate per fabbricare il farmaco dello studio sono pulite e idonee per la produzione.
- **Documentazione:** raccolta e conservazione delle informazioni riguardanti il farmaco e come è stato prodotto.
- **Produzione:** come e a quali condizioni l'IMP sarà in effetti realizzato (ad es., in condizioni sterili) e in che modo sarà effettuato il mascheramento per i medici e per i partecipanti allo studio.
- **Controllo della qualità:** il processo di analisi dei campioni dell'IMP al fine di garantire che sia prodotto correttamente e che soddisfi le specifiche.
- **Ritiri e restituzioni:** il processo per il ritiro di un IMP se viene individuato un problema, incluso il modo in cui i farmaci non utilizzati devono essere restituiti al fabbricante.
- **Distruzione:** in che modo saranno distrutti gli stock dell'IMP.

# Distribuzione

Un IMP viene spesso distribuito tramite:

- il fabbricante,
- lo sponsor, oppure
- un'organizzazione di ricerca a contratto (contract research organisation, CRO) (un'azienda assunta per aiutare lo sponsor a condurre il suo studio clinico).

La distribuzione di un IMP per uno studio clinico può essere complicata dal bisogno di consegnare piccole quantità a varie cliniche in diversi luoghi. Può essere necessario mantenere particolari condizioni di conservazione (ad esempio temperature basse o costanti) nel corso di tutto il processo di distribuzione.

## Somministrazione degli IMP

I farmaci utilizzati in studi clinici possono essere somministrati ai partecipanti in una varietà di ambienti diversi, da centri specialistici di ricerca clinica, a unità entro grandi ospedali e altre strutture sanitarie. Gli IMP disponibili in forma compressa o liquida vengono spesso somministrati ai partecipanti affinché siano portati a casa, insieme alle istruzioni su come e quando devono essere assunti. I farmaci che devono essere somministrati ai partecipanti sotto forma di iniezione o infusione prevedono spesso la necessità che il partecipante si rechi al rispettivo ambulatorio.

È necessario che gli operatori sanitari (healthcare professionals, HCP) forniscano supporto e formazione ai partecipanti su come assumere il loro farmaco, come conservarlo a casa e che diano loro ulteriori informazioni per garantire che assumano il farmaco nel modo previsto.

Alcuni medicinali utilizzati in studi clinici possono avere

effetti indesiderati che possono essere gestiti utilizzando “la terapia di emergenza” fornita al partecipante assieme all’IMP. Gli operatori sanitari sono responsabili per garantire che i partecipanti comprendano quando e come assumere la terapia di emergenza se richiesto. Ai partecipanti spesso sarà richiesto di segnalare all’HCP quando e con quale frequenza hanno dovuto utilizzare la terapia di emergenza. È quindi fondamentale che siano informati in modo idoneo su come registrare questi dati.

Educare i partecipanti in relazione all’IMP che stanno assumendo, incluso quando prenderlo, come prenderlo e come conservarlo, è una parte importante per garantire la conformità (l’aderenza) nel corso dello studio clinico.

## References

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Retrieved 12 July, 2021, from [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

A2-4.25.1-V1.0