

La doppia vita dei farmaci

R repubblica.it/salute/2021/02/08/news/la_doppia_vita_dei_farmaci-285610697/

February 8, 2021



Non è questione di fortuna. O almeno, non solo. Nel cosiddetto *drug repurposing*, cioè l'utilizzo di un farmaco per impieghi terapeutici diversi da quello originario, il margine lasciato al caso è oggi sempre più ridotto, inesorabilmente assottigliato dalla crescente disponibilità di marcatori e dati biomolecolari nonché dal ricorso all'intelligenza artificiale. Questo approccio, letteralmente esploso negli ultimi decenni, non riguarda solamente i **vecchi principi attivi dal brevetto scaduto** ma è ormai diventato una prassi anche nello **sviluppo dei nuovi farmaci** che è sempre più ramificato per esaminare a pieno il ventaglio di effetti secondari che produce nell'organismo. Nella speranza di trovarne qualcuno di interessante.

Farmaci generici: bisogna difendere la "biodiversità di produzione"

di Marta Musso 19 Novembre 2020



Dalla metà del secolo scorso a oggi, il tasso di approvazioni di nuovi farmaci è rimasto pressoché invariato mentre il costo del loro sviluppo è lievitato in maniera esponenziale a causa della maggiore complessità delle sperimentazioni cliniche, le dimensioni maggiori degli studi, la maggiore attenzione a malattie croniche e degenerative, cambiamenti nella progettazione dei protocolli al fine di includere informazioni per la valutazione delle tecnologie sanitarie, e la necessità di eseguire anche studi di efficacia comparativa. **“Di cento farmaci** che iniziano la fase preclinica, solamente una percentuale compresa **tra lo 0,5 e lo 0,7** supererà quelle successive e **raggiungerà il mercato**. In aggiunta, dobbiamo tenere presente che lo sviluppo di queste molecole fortunate deve seguire un lungo iter di sperimentazioni che richiede in media tra i 10 e i 15 anni. Nonché investimenti ingenti, quasi sempre superiori al miliardo di euro per ogni molecola” ricorda **Alberto Corsini**, professore di Farmacologia all’Università degli Studi di Milano, introducendo uno dei temi che sarà al centro del quarantesimo congresso nazionale della [Società italiana di farmacologia](#).

Big Pharma, non solo ricerca

23 Novembre 2020

Esplorare ogni singola possibilità di utilizzo di una molecola fin dalle prime fasi, ramificando le sperimentazioni per studiarne gli effetti secondari, rientra in primo luogo negli interessi delle case farmaceutiche. **Il repurposing di un farmaco già approvato costa in media cinque volte in meno** e presenta tempi dimezzati rispetto allo sviluppo di uno nuovo. Inoltre, dato che il comportamento della molecola e il suo profilo di sicurezza sono già noti, il processo ha maggiori probabilità di successo. A parità di dose e con la medesima modalità di somministrazione rispetto all’indicazione per la quale è stato approvato, un farmaco da riposizionare può infatti saltare sia la fase preclinica sia la fase 1 di sviluppo. “A guadagnarci non sono solo le aziende farmaceutiche: l’allargamento delle applicazioni di un farmaco ha un intrinseco valore etico perché permette di risparmiare anni di studio e di sperimentazioni su animali e pazienti”, sostiene Corsini.

Non sparare nel mucchio

“Per quanto diffuso, trovo infelice l’utilizzo del termine ‘riposizionare’. L’indicazione primaria del principio attivo non cambia ma se ne aggiungono, piuttosto, di nuove. Ecco perché sarebbe più corretto parlare di riproposizione di un farmaco o di arricchimento delle sue applicazioni”, puntualizza Corsini, specificando tuttavia che la riproposizione del farmaco deve fondarsi su un *corpus* di studi robusto e di diversa natura. Un esempio di duttilità è la **carbamazepina**. Disponibile da mezzo secolo, questa molecola era inizialmente utilizzata

contro la nevralgia del trigemino. “Il suo meccanismo di inibizione dell’impulso elettrico si rivelò efficace anche nel trattamento dell’epilessia, per la quale rimane tuttora il farmaco di riferimento. Inoltre, è impiegata come stabilizzatore dell’umore nel disturbo bipolare”, aggiunge Corsini. I ricercatori di nuove applicazioni setacciano scupolosamente meccanismi d’azione trasversali, bersagli specifici ed effetti secondari delle molecole fin dalle prime fasi di sviluppo, per ottimizzarne il processo.

Dalla ricerca biotech, farmaci intelligenti che colpiscono le ‘proteine bersaglio’

14 Dicembre 2020



“Emblematico è il caso del **sildenafil**, nato per trattare patologie cardiovascolari come l’ipertensione. Già durante la sperimentazione di questa molecola emerse un effetto collaterale così frequente – e curioso – da convincere la casa farmaceutica a convertirlo in quella che diverrà la ben nota pillola blu dell’amore”, aggiunge il collega **Giuseppe Danilo Norata**, anche lui professore di Farmacologia all’Università degli Studi di Milano. Un’altra possibilità di arricchimento è offerta dalle differenze di interazione con l’organismo, apparentemente trascurabili, dei farmaci della stessa classe. Nel trapianto del rene, la **ciclosporina** evita il rigetto dell’organo. Purtroppo, in aggiunta al desiderato effetto immunosoppressivo, essa aumenta il rischio cardiovascolare che va tenuto sotto controllo con la somministrazione di statine. “Il problema è che il loro metabolismo a livello epatico è influenzato proprio dalla ciclosporina. Lo studio del profilo cinetico delle varie statine ha permesso di individuare una molecola, la fluvastatina, che non risente di questa interazione” ricorda Corsini.

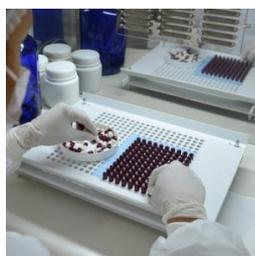
Un occhio al portafoglio

Ci sono però casi in cui il successo del repurposing è subordinato a considerazioni di natura economica. Un esempio recente è quello del **canakinumab**, un anticorpo monoclonale utilizzato nel trattamento delle sindromi periodiche associate a criopirina. Si tratta di una famiglia di malattie rare caratterizzate dall’esagerata risposta infiammatoria della parete dei vasi. “Nel 2017, un grande studio clinico ha dimostrato che intervenire sull’infiammazione dei vasi fornisce un’efficace protezione anche contro l’infarto. Tuttavia, la terapia con canakinumab avrebbe costi troppo elevati per essere proposta in ambito cardiovascolare”, ricorda Norata. Viceversa, può succedere che molecole datate, ormai fuori brevetto, vivano una nuova giovinezza in virtù della loro competitività economica. È il caso della **colchicina**: utilizzata da diversi decenni nel trattamento della gotta, nel terzo millennio è stata valutata in diversi studi clinici con successo per ridurre il rischio cardiovascolare grazie all’interessamento dei ricercatori e delle società scientifiche. “Parallelamente agli studi

proposti delle case farmaceutiche, non è insolito che centri di ricerche, aziende sanitarie e perfino le stesse agenzie regolatorie, esplorino nuove applicazioni terapeutiche di un farmaco” ricorda Norata. Più una molecola è conosciuta, maggiore sarà la letteratura scientifica che la riguarda. La revisione sistematica di questa biblioteca equivale a scartabellare il rapporto di un’indagine di polizia alla ricerca di indizi trascurati ma potenzialmente preziosi: un lavoro che diventa lungo e meticoloso al crescere della mole dei dati. Come se non bastasse, l’avvento dell’era omica – genomica, proteomica, trascrittomica, lipidomica – e della medicina di precisione restituiscono informazioni sempre più dettagliate dei meccanismi fisiopatologici delle malattie nonché sulle caratteristiche dei pazienti stessi. Una manna per il reporpousing dei farmaci che tuttavia rischia di confrontarsi con un’infinità di dati non utili qualora non si fosse in grado di maneggiarli.

Accesso ai farmaci: il 90% degli oncologi richiede le terapie “in anteprima”

di Tiziana Moriconi 18 Dicembre 2020



Nelle scorse settimane, i ricercatori dell’Università statale dell’Ohio, coordinati dal bioinformatico **Ping Zhang**, hanno annunciato sulla rivista *Nature Machine Learning* di aver sviluppato un metodo di apprendimento automatico che permette di determinare nuove applicazioni di farmaci già esistenti. Questa **intelligenza artificiale**, dotata di alta potenza di calcolo, è capace di digerire enormi set di dati relativi alla storia clinica dei pazienti – cartelle elettroniche, richieste di risarcimento assicurative, prescrizioni di farmaci – e di stimare gli effetti di molecole già esistenti per un insieme definito di risultati, districandosi tra gli inevitabili fattori di disturbo e le eccezioni che caratterizzano l’approccio della cosiddetta *Real world evidence*. “Accanto agli studi clinici propriamente detti, nei quali i pazienti vengono selezionati in base alle caratteristiche ideali per la sperimentazione, va diffondendosi l’analisi dei registri di popolazione. La forza di questo approccio sta nella mole dei dati a disposizione e, ovviamente, nella possibilità di osservare l’effetto di un farmaco in condizioni reali, magari in persone che hanno comorbidità o caratteristiche non previste nella sperimentazione” chiarisce Norata. L’algoritmo statunitense, focalizzato su insufficienza cardiaca e ictus, è stato in grado di individuare autonomamente, senza aver ricevuto istruzioni, nove farmaci in grado di fornire benefici terapeutici, tre dei quali realmente in uso. Mentre per due delle sei molecole rimanenti, impiegati rispettivamente contro il diabete e contro la depressione, sono effettivamente in corso sperimentazioni finalizzate al loro reporpousing. “Il *machine learning*, cioè l’apprendimento automatico da parte dell’intelligenza artificiale basandosi unicamente sui dati forniti, è uno strumento potente capace di riproporre su grande scala quello che il ricercatore può compiere per un numero limitato di dati: individuare flussi, meccanismi d’azione, cinetica delle molecole e

malattie. Purché il database di partenza venga ben strutturato e raccolga dati accurati” riflette Norata, riportando l’uomo al centro del cerchio. Per il momento, come confermano gli stessi autori dello studio statunitense, il ruolo dell’intelligenza artificiale non va oltre a quello del consigliere, lasciando ai medici la decisione finale. In futuro chissà: pronostici di questo tipo rimangono fuori portata anche per le più potenti intelligenze artificiali.

Argomenti

farmaci