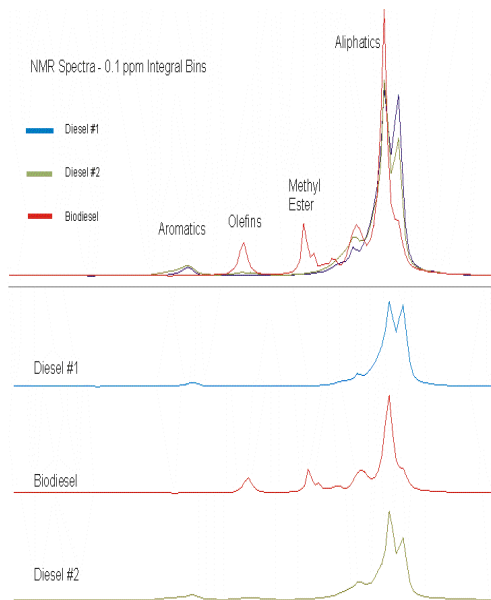
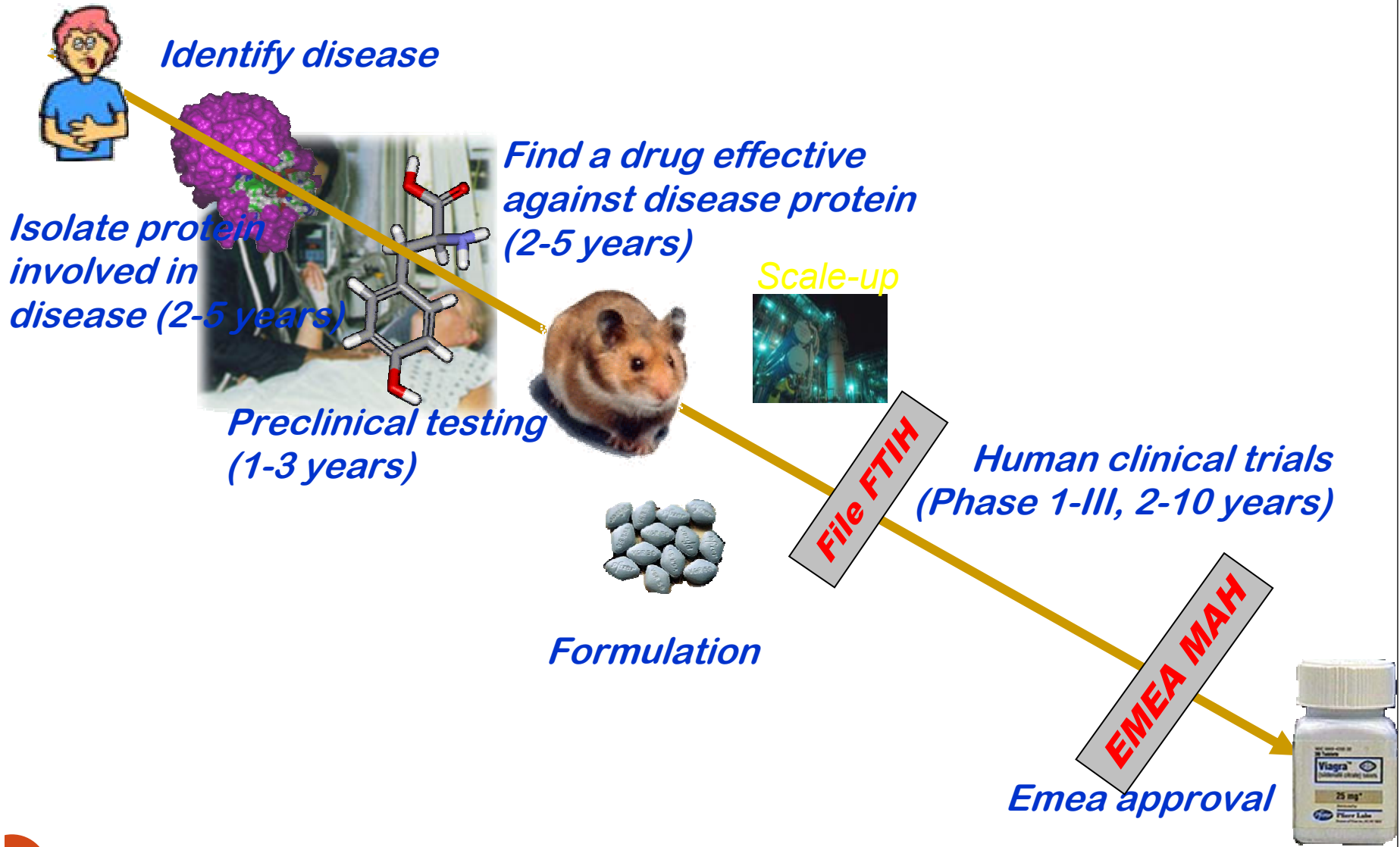


# Sviluppo e valutazione

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



# Drug Discovery & Development Today is a mixing of new and old



# Technology is impacting this process

## GENOMICS, PROTEOMICS & BIOPHARM

*Potentially producing many more targets and "personalized" targets*

## HIGH THROUGHPUT SCREENING

*Screening up to 100,000 compounds a day for activity against a target protein*

## VIRTUAL SCREENING

*Using a computer to predict activity*

*Isolate protein*

## COMBINATORIAL CHEMISTRY

*Rapidly producing vast numbers of compounds*

## MOLECULAR MODELING

*Computer graphics & models help improve activity*

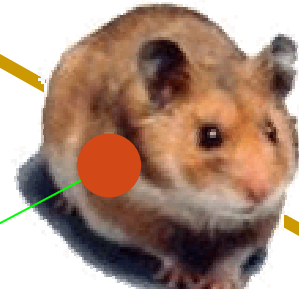
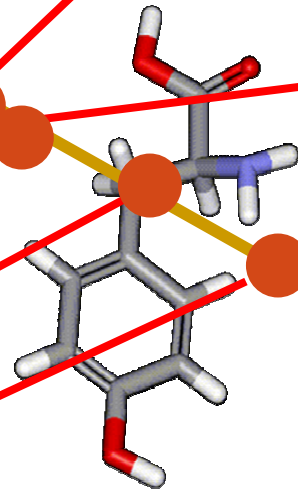
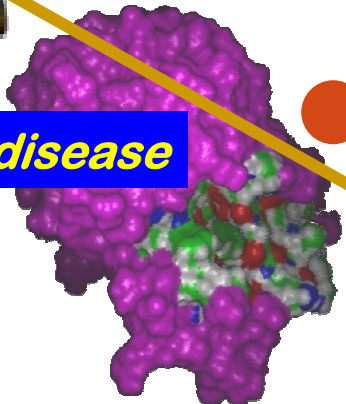
## IN VITRO & IN SILICO ADME MODELS

*Tissue and computer models begin to replace animal testing*

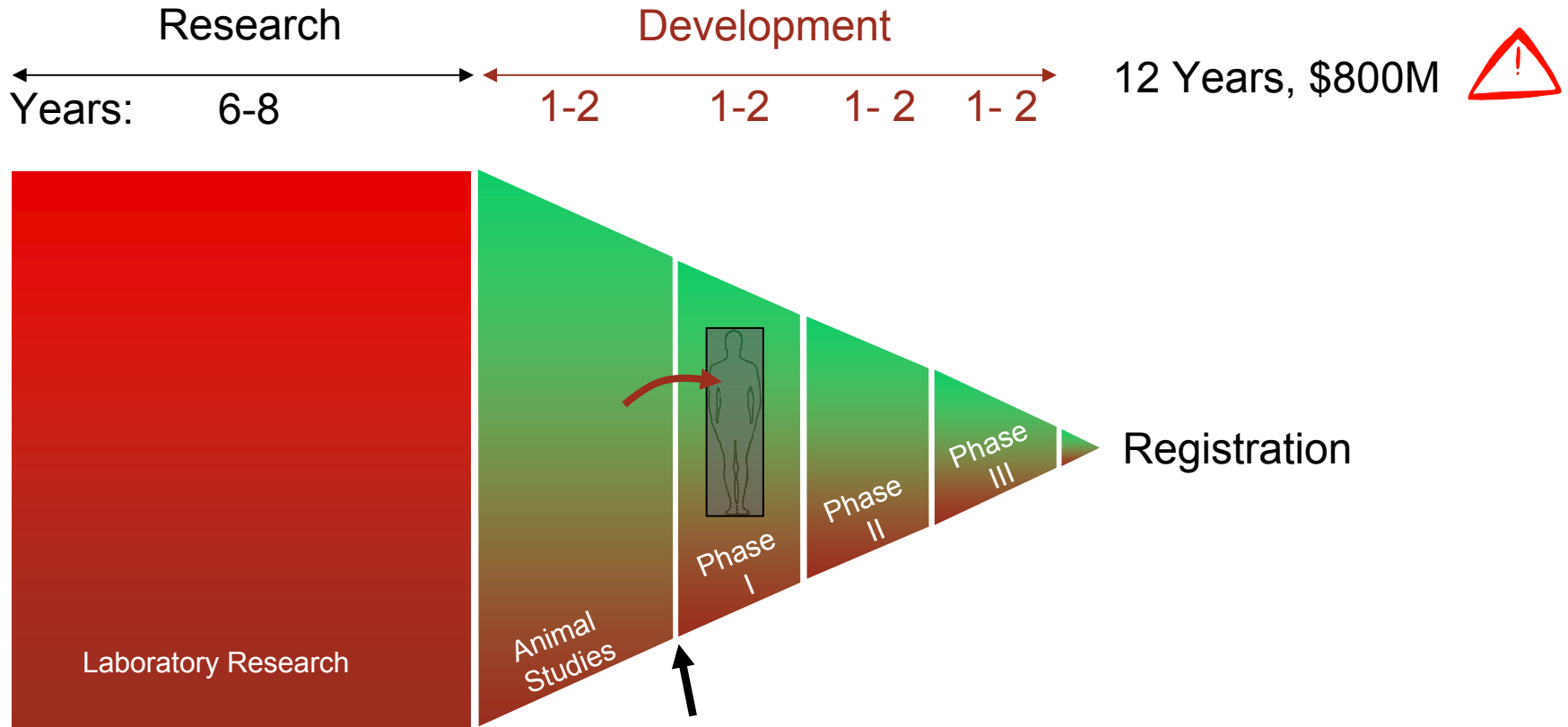
*Find drug*

*Identify disease*

*Preclinical testing*



# Drug Development



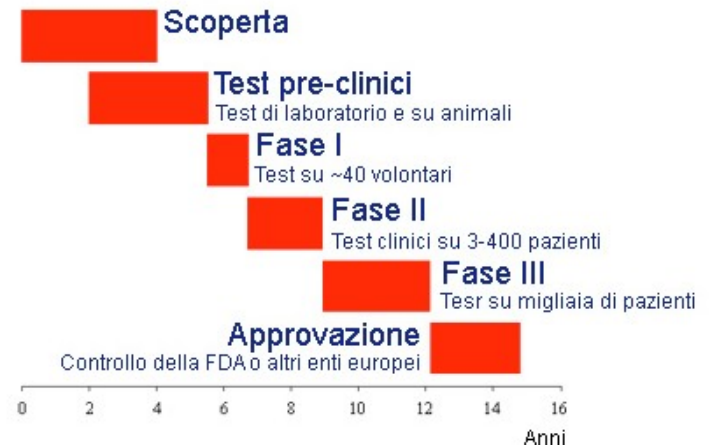
**30-40% of all new drugs fail due to poor performance at the animal – human transition**

Senza approvazione  
non c'è sperimentazione  
né mercato

La “*Regulatory science*” costituisce

-l'applicazione scientifica delle richieste regolatorie per lo sviluppo di un farmaco e la vigilanza per assicurare che solo farmaci sicuri ed efficaci siano disponibili per il sistema sanitario nazionale  
(**Regolatore**)

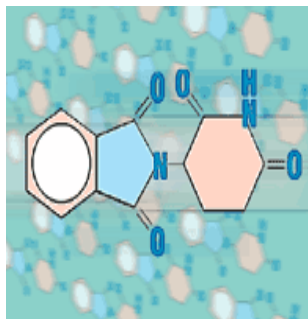
-l'applicazione di una strategia regolatoria per lo sviluppo e il mantenimento sul mercato del farmaco (**Industria**)



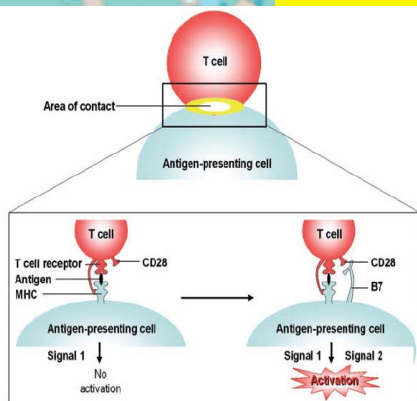
# Tragedie e Legislazione



1935 Elixir Sulfanilamide: 105 morti, 34 bambini (Ann. Intern. Med. 1995) Prima presa di coscienza “pubblica” del fatto che non è sufficiente che un composto sia efficace per essere un medicinale (dietilenglicol)



1960-62 Thalidomide > 4000 casi di focomelia (JAMA 180, 1106-114, 1962) Presa di coscienza degli addetti ai lavori e dei “regulators” del fatto che di un medicinale, la sicurezza dovesse essere stabilita prima della sua immissione sul mercato, oltre all’efficacia

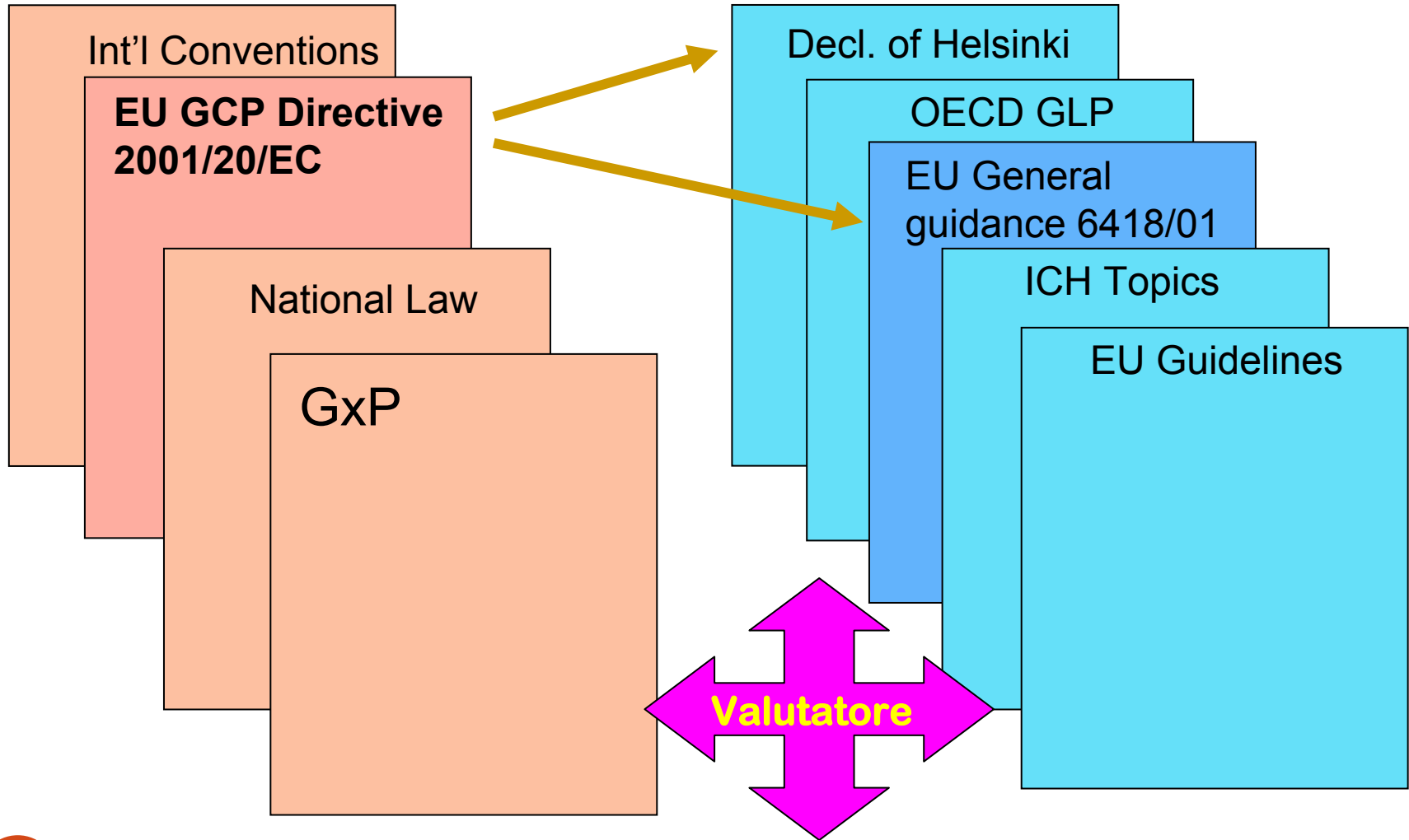


13 marzo 2006: 6 giovani volontari sani trattati con TGN1412 (anticorpo monoclonale superagonista delle cellule T), dopo circa 60 minuti dall’infusione, sono colpiti da gravissima patologia associata ad un improvviso e rapido rilascio di citochine proinfiammatorie. Presa di coscienza degli addetti ai lavori e dei “regulators” del fatto che un farmaco biologico non può essere valutato con gli standard validi per un medicinale chimico

# Stumenti regolatori

Legali

Etiche e scientifiche



# Importanza delle linee guida

No



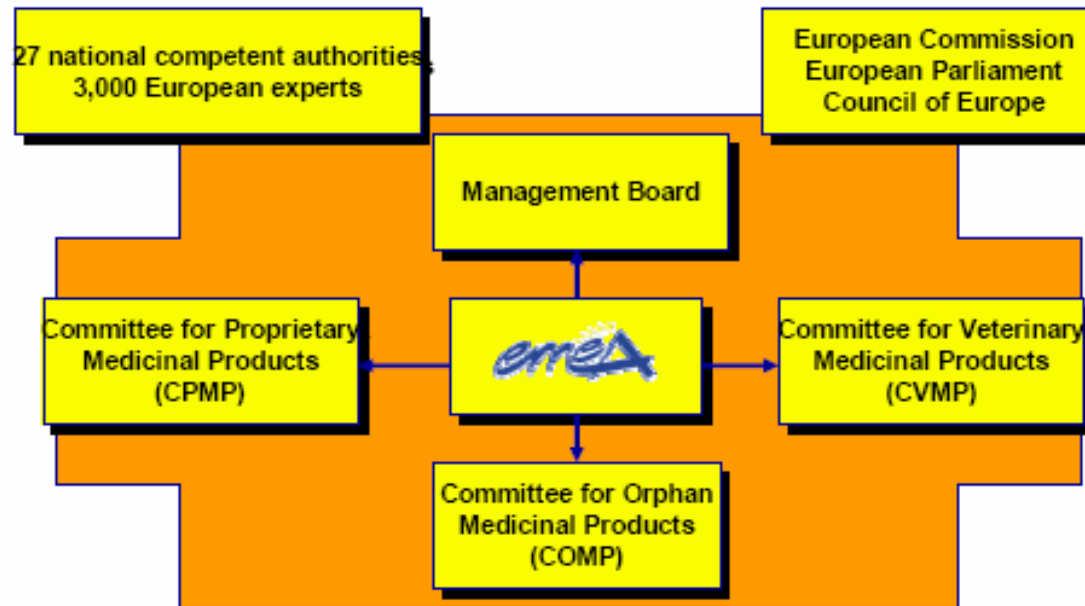
Sì



L'assenza di Linee guida condivise aumenta la discrezionalità delle autorità regolatorie dei vari Stati, esaltando divergenze interpretative e approcci valutativi non omogenei.



# EMA



Linee guida per assicurare l'“armonizzazione” tra i paesi EU... per interpretare ed applicare i dettagliati requisiti per la dimostrazione di qualità, sicurezza ed efficacia contenuti nelle direttive comunitarie.

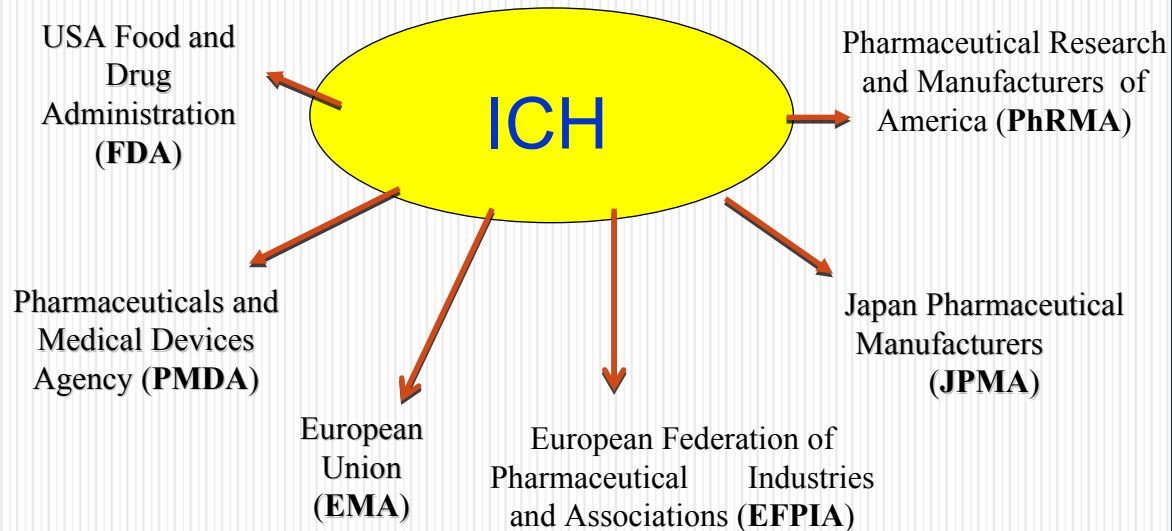
# Armonizzazione



Negli anni 80 iniziano discussioni bilaterali tra Europa, Giappone e USA sulla possibilità di armonizzazione, ma solo nel 1989 la *WHO Conference of Drug Regulatory Authorities* pone le basi specifiche per un'azione concreta e viene discussa una iniziativa congiunta mondo regolatorio-industria per un'armonizzazione internazionale.

**La Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione (ICH)** nasce a Parigi nel 1990 riunendo le agenzie americane, europee e giapponesi e le rispettive associazioni interprofessionali in una collaborazione volta alla discussione di temi esclusivamente tecnici (linee guida) e non normativi.

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>



## ICH Topics

• **Q** "Quality" Topics, i.e., those relating to chemical and pharmaceutical Quality Assurance.

Examples: Q1 Stability Testing, Q3 Impurity Testing

• **S** "Safety" Topics, i.e., those relating to in vitro and in vivo pre-clinical studies.

Examples: S1 Carcinogenicity Testing, S2 Genotoxicity Testing

• **E** "Efficacy" Topics, i.e., those relating to clinical studies in human subject.

Examples: E4 Dose Response Studies