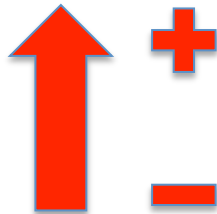


Sviluppo del farmaco

- dal laboratorio alla clinica -

APPROCCIO TERAPEUTICO:

- PREVENTIVO
- FARMACOLOGICO
- CHIRURGICO



L'**innovazione terapeutica** rappresenta un obiettivo importante per la salute pubblica



Lo **sviluppo di un nuovo farmaco** dovrebbe avere lo scopo di **migliorare il livello dell'approccio farmacologico** applicato a una certa area patologica

Sviluppo del farmaco

- dal laboratorio alla clinica -

E' INNOVATIVO quel farmaco che rappresenta un reale avanzamento del livello della **terapia farmacologica** per una specifica malattia

Due aspetti fondamentali contribuiscono alla sua **qualità**:
L'efficacia del farmaco e la sua tollerabilità

Cosa significa "Innovativo":

1. Accezione **commerciale**: nuova indicazione, formulazione...
2. Accezione **tecnologica**: innovazione industriale (es. biotecnologie), metodo di rilascio, isomero, metabolita;
3. **Reale novità terapeutica**: il trattamento offre ai pazienti benefici maggiori rispetto alle terapie precedenti disponibili

Sviluppo del farmaco - dal laboratorio alla clinica -

Un farmaco innovativo rappresenta una nuova categoria di farmaci

Ha ottenuto evidenze conclusive di efficacia e sicurezza tramite un confronto diretto con il *gold standard* di trattamento disponibile, rispetto al quale ha mostrato un beneficio terapeutico aggiuntivo

Modello di innovazione farmacologica adottato da AIFA

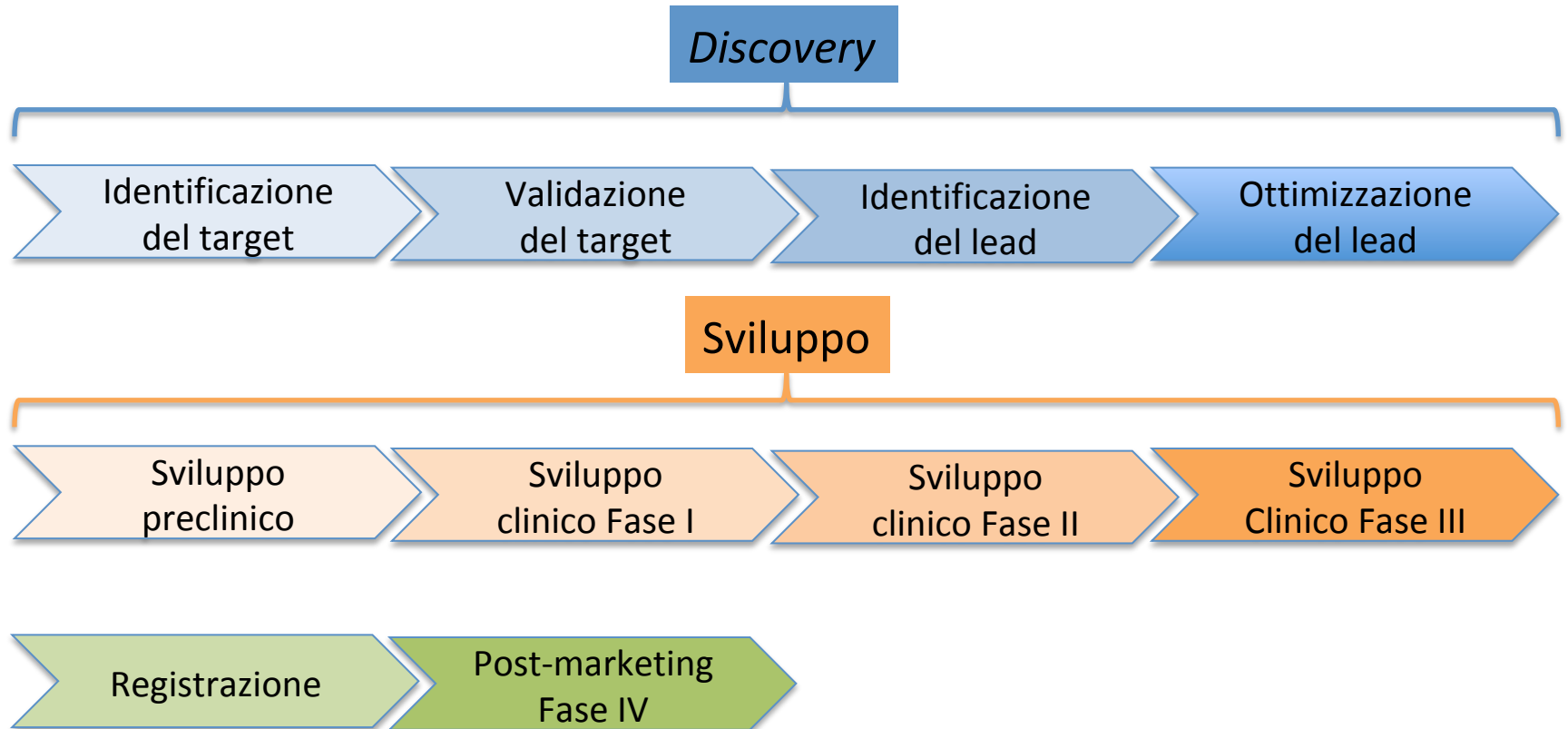
1. Disponibilità di altri farmaci per la medesima patologia
2. Efficacia comparativa del nuovo farmaco

Innovatività = benefici nel processo di approvazione e nella definizione del prezzo del nuovo farmaco!



ricadute su accesso e sostenibilità!!!

Processo di ricerca e sviluppo dei farmaci (R&D)



Investimenti in ricerca e sviluppo → Capacità di introdurre farmaci innovativi → Competitività delle imprese farmaceutiche

I 3 fattori critici nel processo di R&D

1. Tempi elevati

Fasi	Media anni di lavoro
<i>Discovery</i>	5,5
Sviluppo preclinico	1
Fase I	1,5
Fase II	2
Fase III	2,5
Registrazione	1,5
TOTALE	14

NB: nel 1975 la durata media era di circa 8 anni → perché i tempi sono quasi raddoppiati?

- Moltiplicazioni delle opportunità di ricerca perseguibili nella fase di *discovery*
- Elevata incertezza in tutte le fasi di ricerca
- Sperimentazione clinica:
 - Aumento del numero dei pazienti
 - Aumento del numero e complessità dei test
 - Progressivo maggiore interesse verso patologie croniche e degenerative

I 3 fattori critici nel processo di R&D

2. Rischi elevati

Fasi	Probabilità di superare la fase
Sviluppo preclinico	10,30%
Fase I	18,40%
Fase II	28,10%
Fase III	65,80%
Registrazione	90,60%

Su circa **5.000 – 10.000** potenziali molecole → **250** entrano nella sperimentazione preclinica → **1** riesce ad essere introdotta sul mercato

Gli elevati tassi di insuccesso (*attrition rate*) sono sintomo della profonda incertezza che caratterizza i processi di *discovery* e le prime fasi di sviluppo clinico dei nuovi composti



Le probabilità di scartare *lead* validi o di proseguire nell'esplorazione di *lead* destinati all'insuccesso è ancora molto elevata

I 3 fattori critici nel processo di R&D

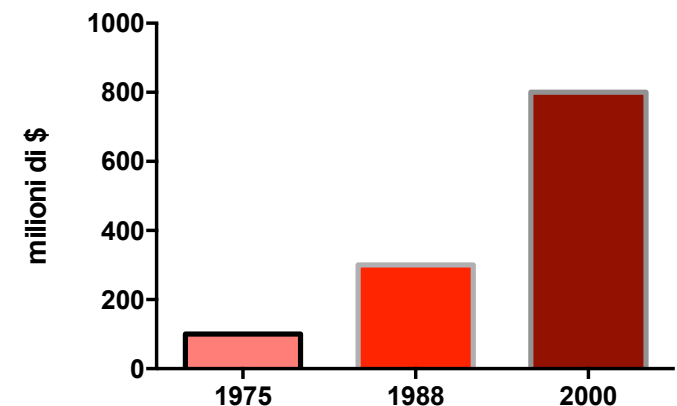
3. Costi elevati

Fasi	Incidenza % dei costi
<i>Discovery</i>	19%
Sviluppo preclinico	10%
Fase I	15%
Fase II	22%
Fase III	31%
Registrazione	3%
TOTALE	100%

1x10⁹ \$ circa

L'importo include il costo dei fallimenti, cioè tutte le spese di ricerca e sviluppo sostenute per i composti che non sono mai arrivati sul mercato. Si stima che queste spese incidano per circa i $\frac{3}{4}$ dei costi di R&D delle imprese farmaceutiche.

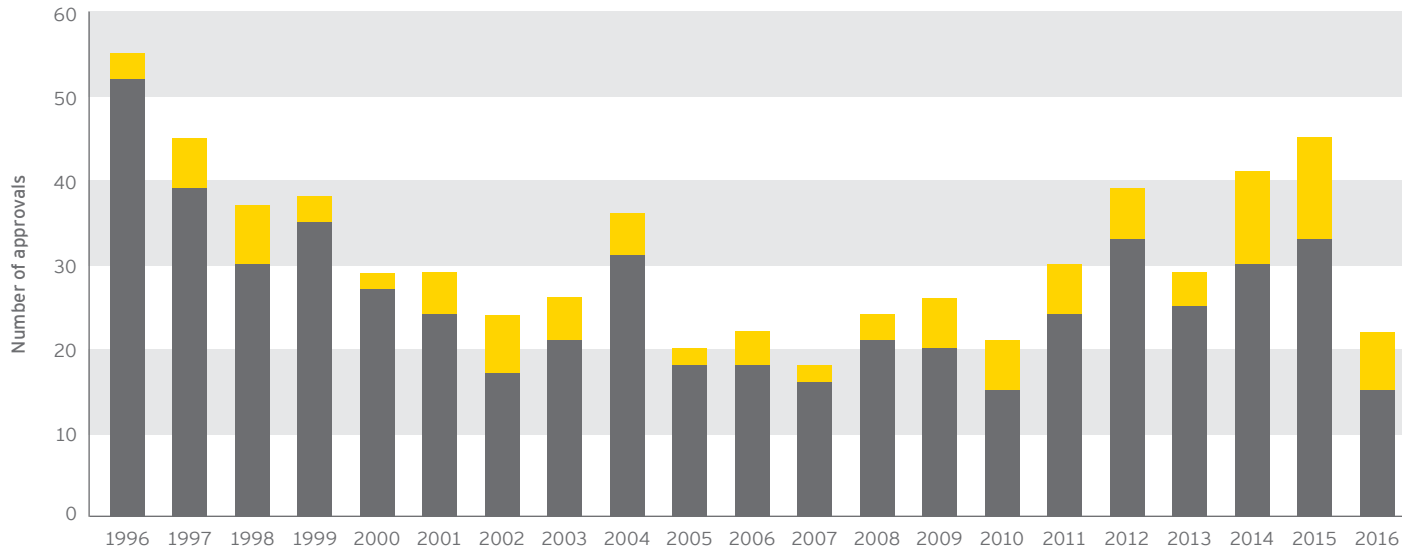
Costi sviluppo nuovo farmaco



Produttività della ricerca e dello sviluppo farmaceutico

FDA product approvals, 1996-2016

■ Biologic license applications ■ New molecular entities



US product approvals are based only on approvals by FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

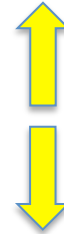
Source: EY and FDA.

Negli ultimi 15 anni si è registrato, a livello mondiale, un rallentamento nel tasso di introduzione di nuove molecole originali (*New Molecular Entities*, NME) e un calo di proposte di registrazione di nuove molecole.

Aumenta il peso dei farmaci di origine biotecnologica, i quali rappresentano circa il 25% delle nuove approvazioni

Produttività della ricerca e dello sviluppo farmaceutico

Produttività della ricerca farmaceutica = $\frac{\text{spese complessive}}{\text{nuove molecole sul mercato}}$



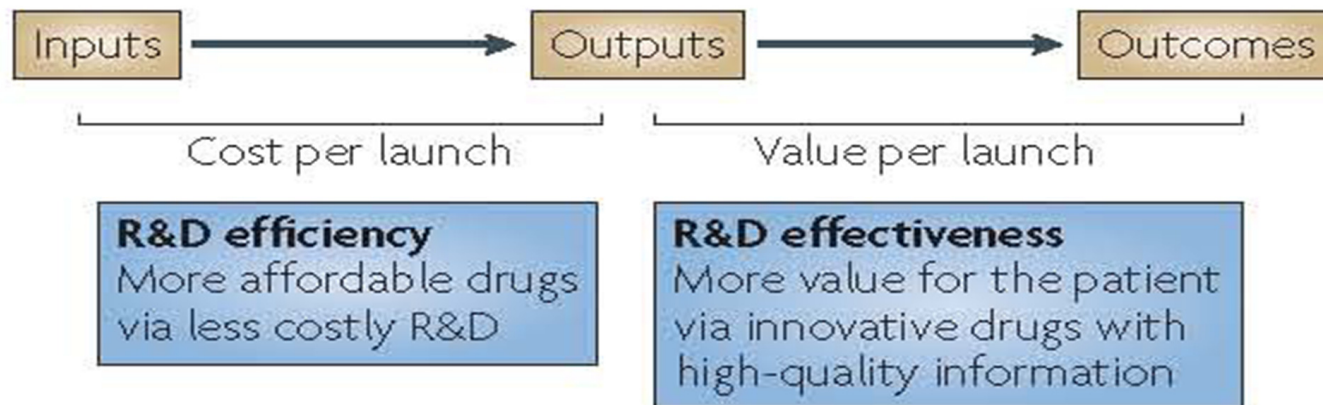
La produttività della ricerca farmaceutica è in calo!

Due considerazioni importanti:

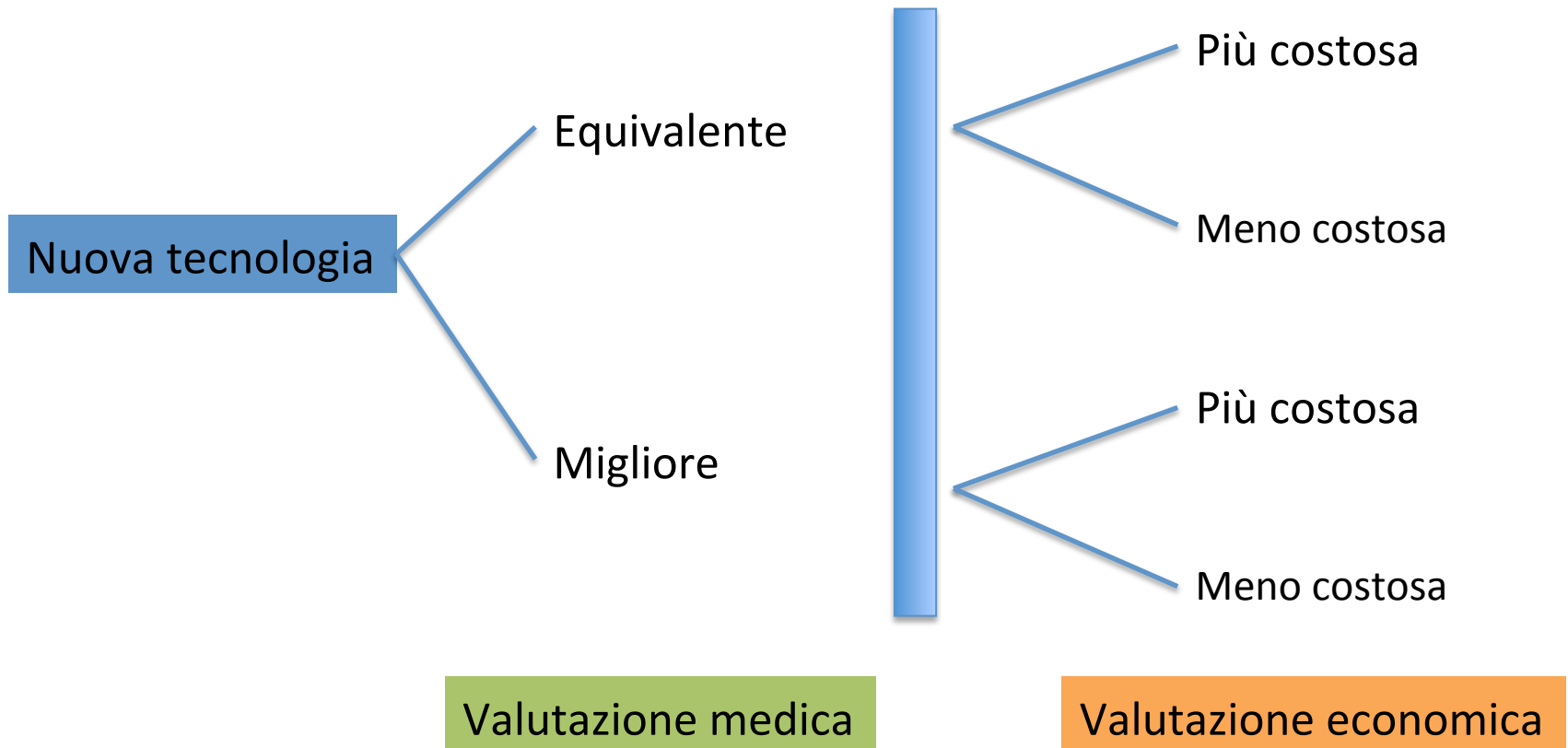
- ❑ Il declino della produttività può essere attribuito a numerosi fattori tra cui: maggiori richieste riguardanti la sicurezza da parte delle agenzie regolatorie; classi terapeutiche “sovraffollate” che richiedono prodotti sempre meglio differenziati; un maggiore rischio di interazioni tra farmaci; la maggiore complessità delle molecole.
- ❑ Sono oggi disponibili molti trattamenti farmacologici di “successo” → l’asticella da superare è sempre più elevata → le imprese farmaceutiche devono trovare il modo di mantenere la sostenibilità del sistema

Mantenere la sostenibilità del sistema

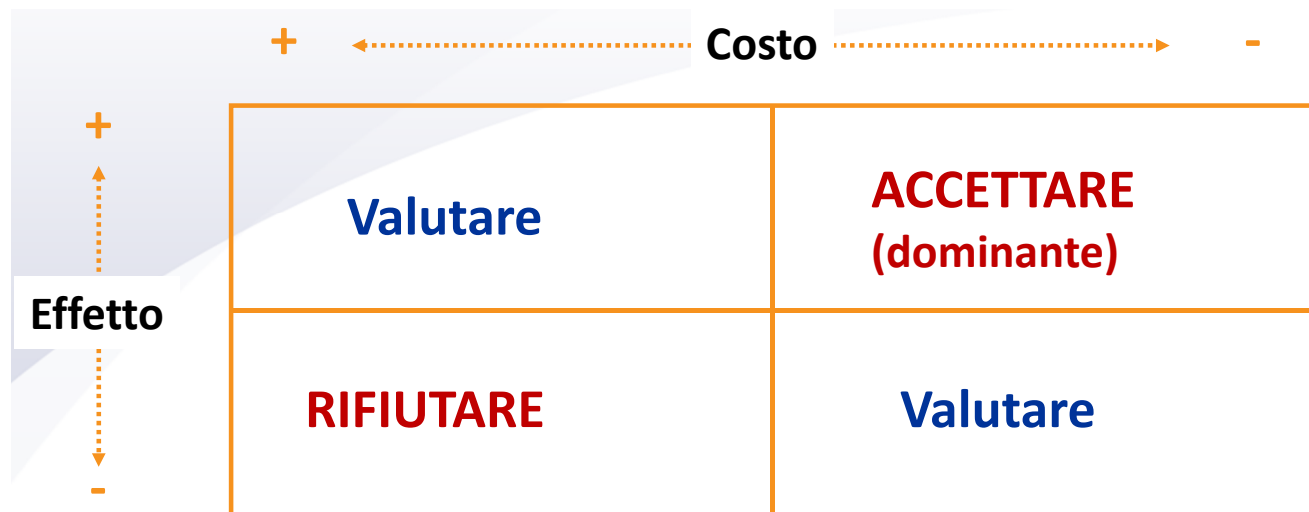
- Evidenze **rischio/beneficio** (efficacia e tollerabilità)
- Evidenze di **costo/beneficio** → investire in relazione ad outcome positivi (es. pay for performance); le attività regolatorie di molti Paesi prevedono sistemi per la valutazione dell'innovazione e del valore aggiunto di ogni nuovo farmaco



L'importanza della definizione del valore del farmaco



Valutazione farmacoeconomica



...inoltre...

Lo sviluppo di nuovi principi attivi non può più prescindere dal considerare le diverse realtà economiche e l'impatto che i nuovi farmaci potrebbero avere su di esse.

E' sempre più importante la collaborazione dell'industria farmaceutica, oltre che con i clinici, con gli investitori/pagatori e con le associazioni dei pazienti per una condivisione delle aree di sviluppo.

Fattori da considerare per lo sviluppo di un nuovo farmaco

- Reale necessità terapeutica (attuale e futura)
- Definizione delle priorità in base alle aspettative dei principali soggetti coinvolti:
- Confronto tra le caratteristiche del prodotto e le aspettative

Le decisioni assunte in questa fase preliminare influenzeranno le scelte strategiche nello sviluppo clinico del prodotto, che a loro volta determineranno le strategie regolatorie, di prezzo e di accesso.

Drug discovery

- Approfondimento dei meccanismi di patofisiologia (biologia molecolare) che soggiacciono a situazioni patologiche per le quali non sono disponibili rimedi terapeutici o questi non sono completamente efficaci (limitata efficacia terapeutica e/o problemi di tollerabilità)



Identificazione di un target

Sviluppo di farmaci

- Target
 - Identificazione
 - Estrazione da banche dati
 - Approcci sperimentali
 - Validazione
 - Profilo di mRNA
 - Profilo di proteine
 - Genomica comparativa
 - Struttura
- Composti
 - Sintesi chimica: Chimica combinatoriale
 - Isolamento da fonti naturali
 - Tecnologia del DNA ricombinante: proteine come farmaci
- Screening
- Ottimizzazione
- Sviluppo pre-clinico
- Sviluppo clinico