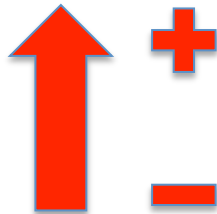


# Sviluppo del farmaco

## - 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

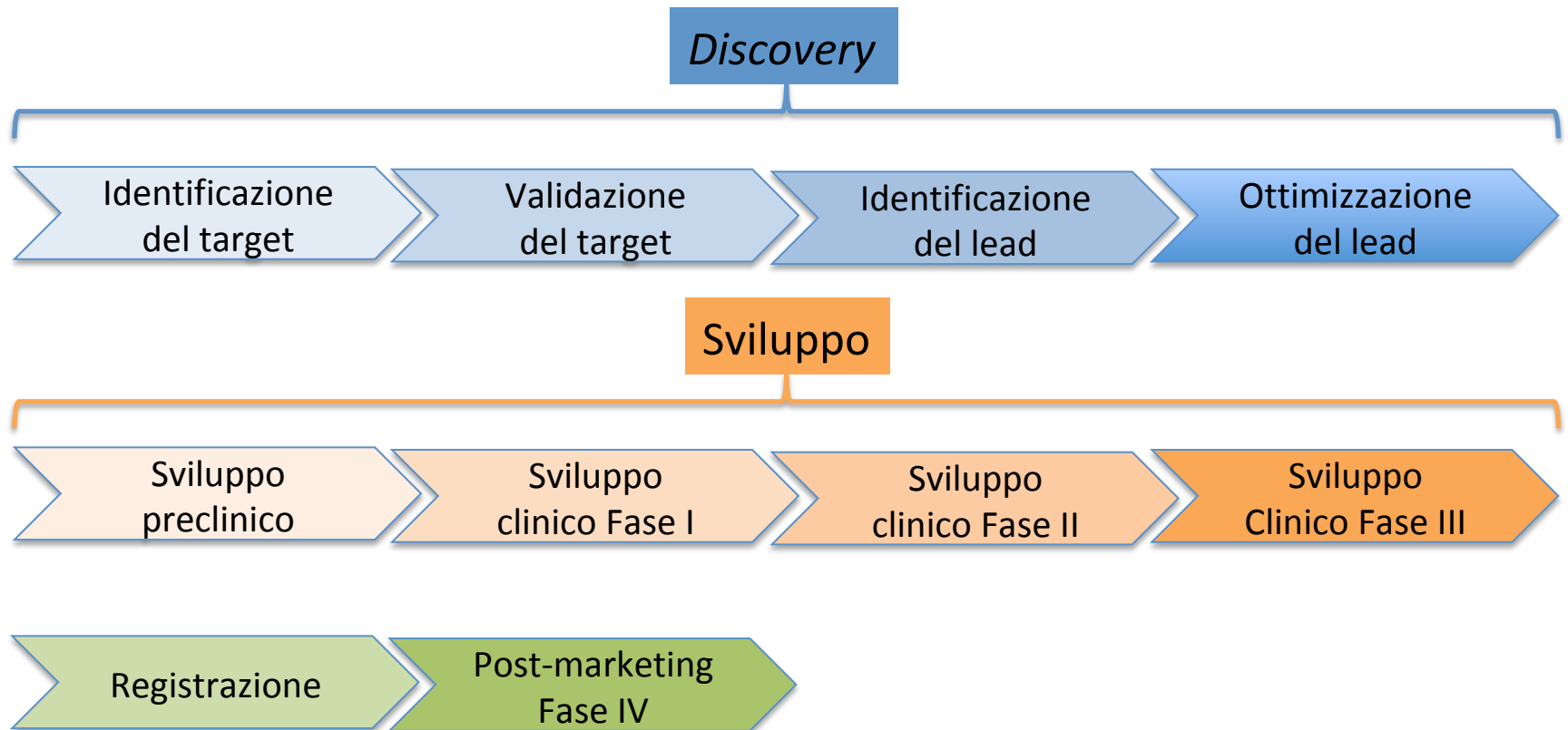
1. Disponibilità di altri farmaci per la medesima patologia
2. Efficacia comparativa del nuovo farmaco

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
<b>TOTALE</b>	<b>14</b>

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

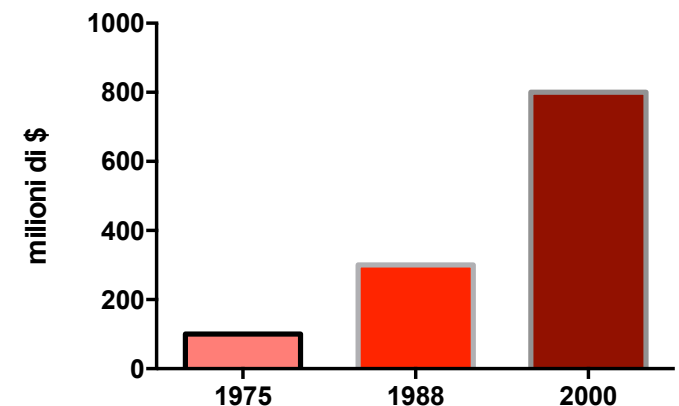
## 3. Costi elevati

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

1x10<sup>9</sup> \$ circa

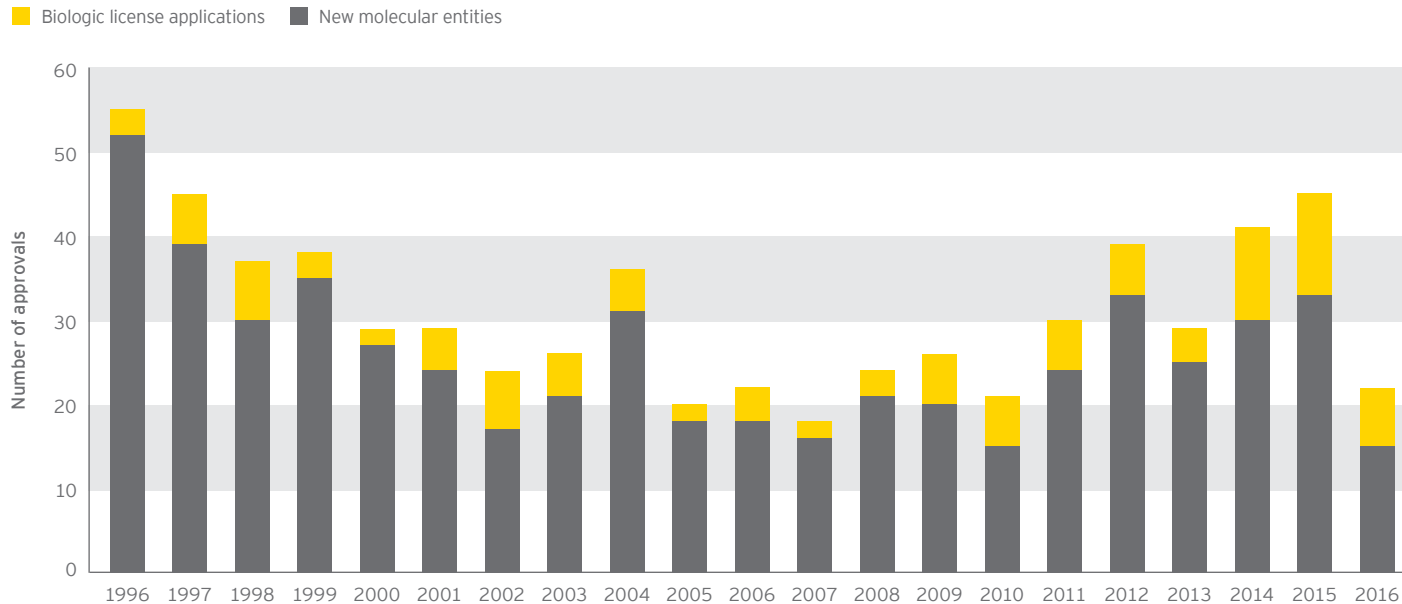
L'importo include il costo dei fallimenti, cioè tutte le spese di ricerca e sviluppo sostenute per i composti che non sono mai arrivati sul mercato. Si stima che queste spese incidano per circa i  $\frac{3}{4}$  dei costi di R&D delle imprese farmaceutiche.

Costi sviluppo nuovo farmaco



# Produttività della ricerca e dello sviluppo farmaceutico

FDA product approvals, 1996-2016



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 =  $\frac{\text{nuove molecole sul mercato}}{\text{spese complessive}}$



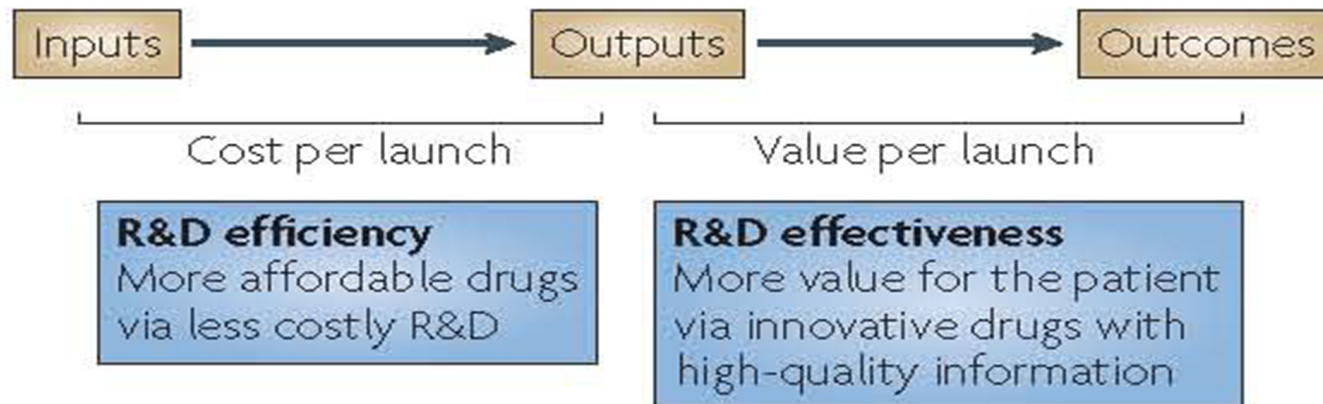
La produttività della ricerca farmaceutica è in calo!

Due considerazioni importanti:

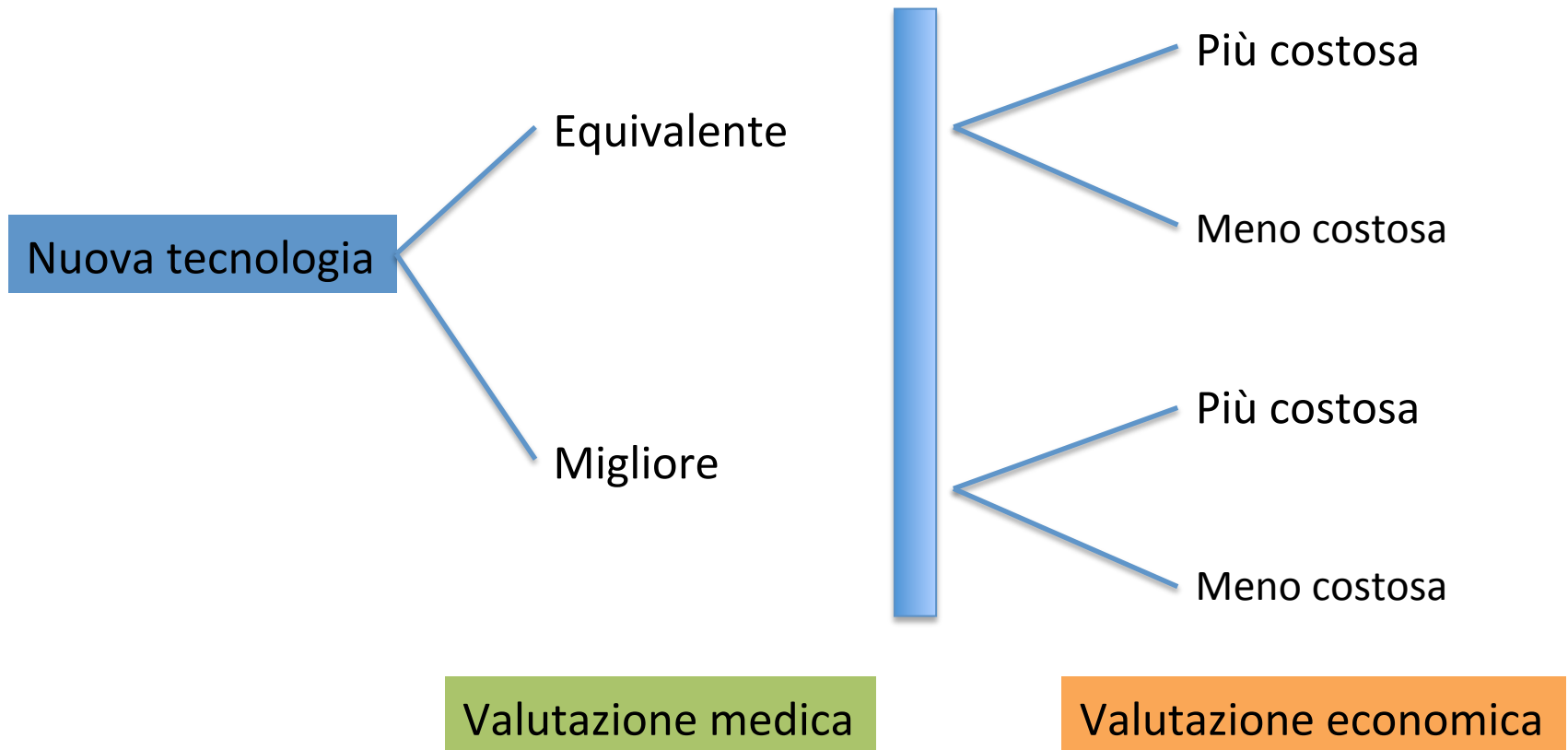
- ❑ Il declino della produttività può essere attribuito a numerosi fattori tra cui: **i)** maggiori richieste riguardanti la sicurezza da parte delle agenzie regolatorie; **ii)** classi terapeutiche “sovraffollate” che richiedono prodotti sempre meglio differenziati; **iii)** un maggiore rischio di interazioni tra farmaci; **iv)** 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

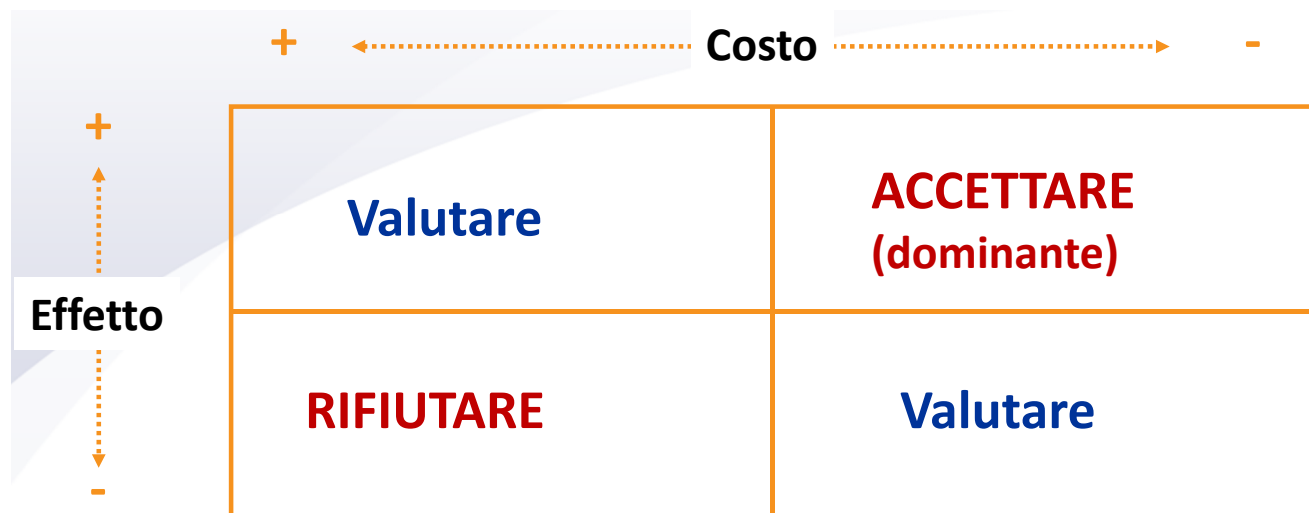
- Evidenze **rischio/beneficio** (efficacia e tollerabilità)
- Evidenze di **costo/beneficio** → investire in relazione ad outcome positivi (es. pay for performance); le attività regolatorie di molti Paesi prevedono sistemi per la valutazione dell'innovazione e del **valore aggiunto** di ogni nuovo farmaco



# 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

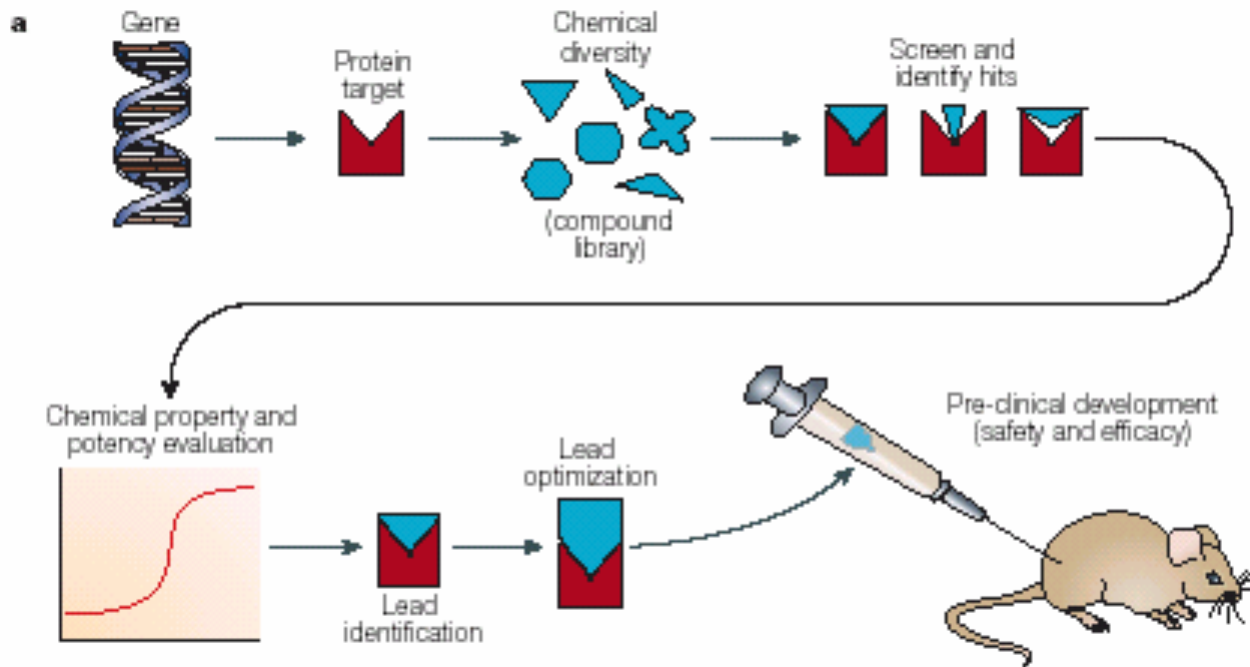
# Sviluppo di farmaci

- 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: dagli "Hits" al "Lead"
- Sviluppo pre-clinico
- Sviluppo clinico



# Sviluppo pre-clinico

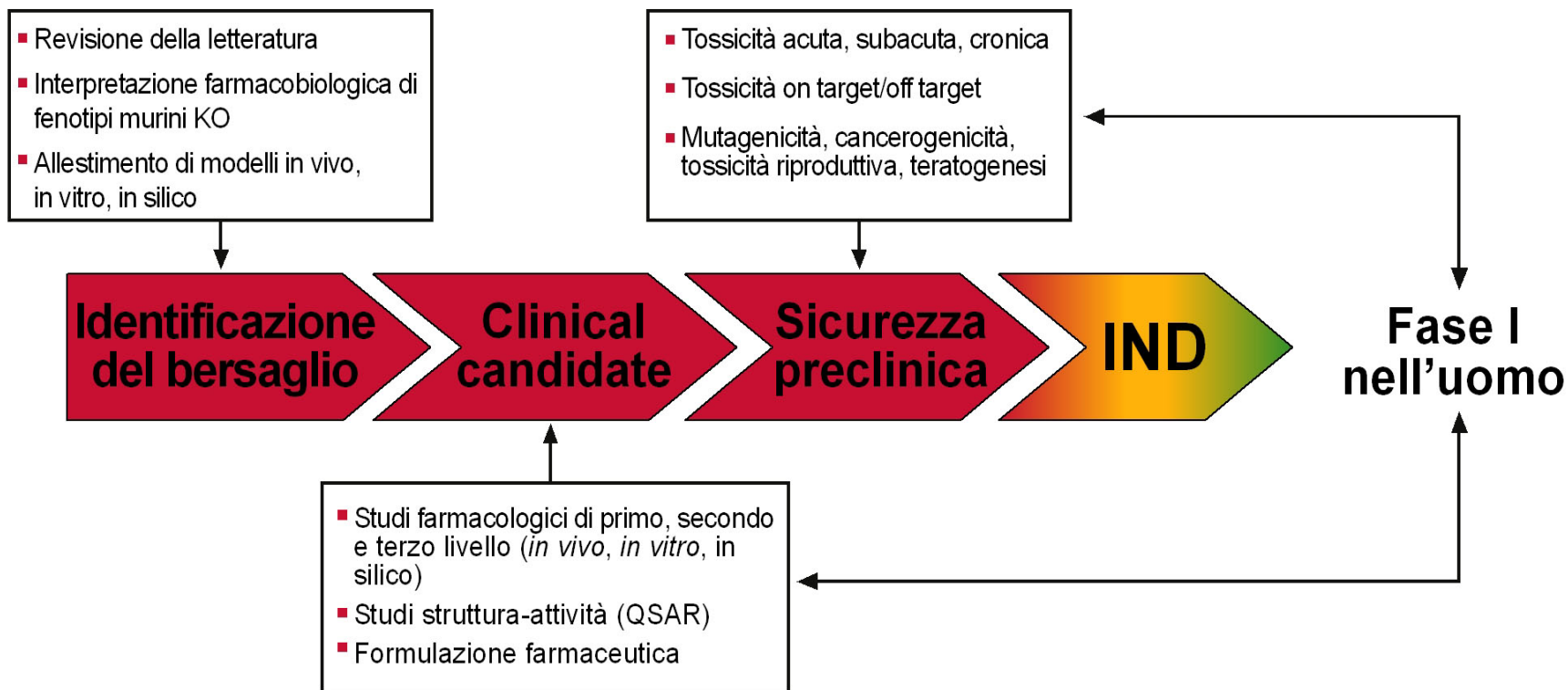
Target → → → sviluppo preclinico



# Aspetti da considerare

- Affinità e selettività vs bersaglio
- Proprietà farmacocinetiche (ADME)
- Produzione su larga scala
- Proprietà farmaceutiche (stabilità, solubilità, formulazione)
- Sicurezza
- Sostenibilità economica del progetto

## Principali fasi e attività della sperimentazione preclinica di un nuovo farmaco



# Tossicologia

Gli studi tossicologici dovrebbero fornire le seguenti risposte:

- ✧ Definire la dose massima che non causa alcun effetto, diretto o indiretto, su organi e sistemi;
- ✧ Definire la dose che provoca effetti tossici e il tipo di alterazioni indotte;
- ✧ Definire la relazione tra dose terapeutica e dose tossica;
- ✧ Individuare il bersaglio dell'effetto tossico (struttura cellulare, organo o sistema) sia del composto originale sia dei suoi metaboliti;
- ✧ Definire se gli effetti sono reversibili.

L'utilizzo di **dosi elevate**, superiori alla dose terapeutica, permette di evidenziare effetti che potrebbero comparire con bassa frequenza in una popolazione ampia di pazienti.

# Tossicologia

In accordo con la **regolamentazione internazionale** (EU, Giappone, USA) e in osservanza delle **GLP** (Good Laboratory Practices).

## **TOSSICITÀ ACUTA**

Effetti tossici dopo somministrazione di dose singola in due specie animali.

Due vie di somministrazione a dosaggi elevati.

Osservazione degli effetti fino a 15 gg.

Si definisce la massima dose tollerata (MTD)

## **MUTAGENESI**

Serie di test per valutare mutazioni geniche, danni al DNA e/o ai cromosomi.

Prove eseguite su batteri o su cellule di mammifero.

# Tossicologia

## TOSSICITÀ PER **SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE**

Tossicità subacuta: fino a 3 mesi

Tossicità subcronica: fino a 6 mesi

Tossicità cronica: da 6 a 12 mesi

Il tipo di studio dipende dalla durata della sperimentazione prevista sull'uomo e dal destino terapeutico del farmaco (es. antibiotico vs antipertensivo)

Tre dosi, somministrate giornalmente attraverso la stessa via prevista per l'uomo.

A tempi prestabiliti si valutano le condizioni degli animali, l'insorgenza di sintomi, si analizzano gli organi.

## TOSSICITÀ per la **RIPRODUZIONE**

Effetti sulla fertilità, sviluppo peri- e post-natale, possibilità di indurre malformazioni (**TERATOGENESI**).

Ratto, 3 o più dosi; per teratogenesi anche su coniglio;

Somministrazione a maschi e femmine, per lunghi periodi prima dell'accoppiamento per valutare l'indice di fertilità; per teratogenesi si somministra alla madre durante la gravidanza.

# Tossicologia

## **CANCEROGENESI**

Studi per escludere rischi nell'uomo, soprattutto se è previsto un trattamento per lunghi periodi, per molecole con struttura chimica capace di indurre rischio cancerogeno o che si accumulano negli organi.

Tre dosi in topo e ratto per 2 anni.

Valutazione degli effetti durante la somministrazione + analisi di organi e apparati.

## **TOSSICITÀ SPECIALI**

Per farmaci che hanno rischi particolari o molecole che hanno evidenziato problematiche durante le altre prove.

Es: valutazione di proprietà immunogeniche o allergizzanti.

## What are the 3Rs?

The [principles of the 3Rs](#) (**R**eplacement, **R**eduction and **R**efinement) were developed over 50 years ago providing a framework for performing more humane animal research. Since then they have been embedded in national and international legislation and regulations on the use of animals in scientific procedures, as well as in the policies of organisations that fund or conduct animal research. [Opinion polls](#) of public attitudes consistently show that support for animal research is conditional on the 3Rs being put into practice.

### Replacement

Replacement refers to technologies or approaches which directly replace or avoid the use of animals in experiments where they would otherwise have been used.

**Full replacement** avoids the use of any research animals. It includes the use of human volunteers, tissues and cells, mathematical and computer models, and established cell lines.

**Partial replacement** includes the use of some animals that, based on current scientific thinking, are not considered capable of experiencing suffering. This includes invertebrates<sup>1</sup> such as *Drosophila*, nematode worms and social amoebae, and immature forms of vertebrates<sup>2</sup>. Partial replacement also includes the use of primary cells (and tissues) taken from animals killed solely for this purpose (i.e. not having been used in a scientific procedure that causes suffering).



## Reduction

Reduction refers to methods that minimise the number of animals used per experiment or study consistent with the scientific aims. It is essential for reduction that studies with animals are appropriately [designed and analysed](#) to ensure robust and reproducible findings.

## Refinement

Refinement refers to methods that minimise the pain, suffering, distress or lasting harm that may be experienced by research animals, and which improve their welfare. Refinement applies to all aspects of animal use, from their housing and husbandry to the scientific procedures performed on them. Examples of refinement include ensuring the animals are provided with housing that allows the expression of species-specific behaviours, using appropriate anaesthesia and analgesia to minimise pain, and training animals to cooperate with procedures to minimise any distress.

Evidence suggests that pain and suffering can alter an animal's behaviour, physiology and immunology. Such changes can lead to variation in experimental results that impairs both the reliability and repeatability of studies.

# Sperimentazione dei farmaci per uso umano

- ⌘ Prevista dalla legislazione internazionale
- ⌘ Impostata secondo criteri rigorosi
- ⌘ Significativa evoluzione negli ultimi 40 anni:
  - Dichiarazione di Helsinki (1964)
  - Protocolli di ricerca clinica controllata (uso del placebo) (anni '60)
  - Adozione delle Good Clinical Practices GCP (fine anni '80)
- ⌘ Consenso informato & Comitato Etico
- ⌘ Necessità di studiare i farmaci a livello sovra- e multinazionale



Farmaci studiati su un elevato numero di pazienti adottando, con criteri rigorosi, lo stesso protocollo sperimentale nei diversi paesi

# Sperimentazione preclinica e clinica

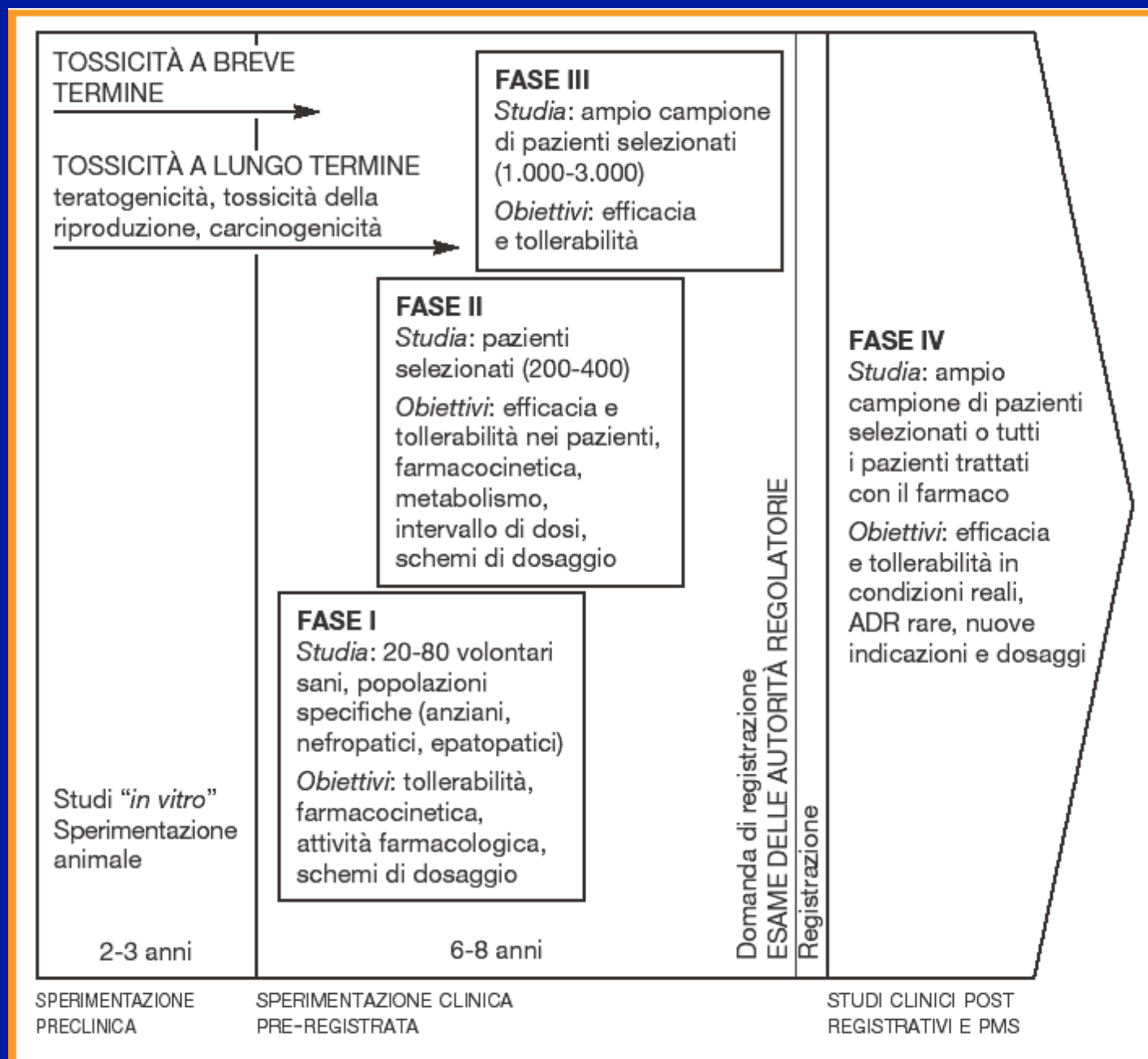


Fig. 1 Schema riassuntivo delle fasi di sviluppo di un farmaco

## Fase I: orientata al farmaco

### Obiettivi

Farmacocinetica

Tollerabilità (dose massima tollerata)

Farmacodinamica (modificazioni di parametri fisiologici)

### Soggetti

volontari sani

oppure pazienti (farmaci antineoplastici)

(n = 100-200)

### Disegno

non controllato

## Fase II: orientata alla malattia

### Obiettivi

screening di attività  
identificazione dell'intervallo di dosi attive e della  
posologia ottimale

### Soggetti

pazienti accuratamente selezionati con patologia per la  
quale il farmaco è elettivamente indicato  
(n=500-600)

### Disegno

fase IIa aperto (non controllato)  
fase IIb controllato

### Proof of Concept

It is when we have “enough”  
information to believe that  
the drug does what it should  
in a relevant model of disease  
in humans

## Fase III: orientata al paziente

### Obiettivi

- valutazione dell'efficacia terapeutica (efficacy)
- conferma tollerabilità
- farmacocinetica in popolazioni speciali (con insufficienze d'organo, anziani, bambini)
- valutazione delle interazioni principali

### Soggetti

- pazienti inclusi con criteri meno selettivi
- popolazioni speciali (anziani, bambini, insufficienza renale/epatica)
- (n=2000-4000)

### Disegno

Randomizzato e controllato, eventualmente in condizioni di cecità singola o doppia

## Fase IV: POST-MARKETING

(studi terapeutici, studi osservazionali, farmacovigilanza)

### OBIETTIVI

-CONFERMA EFFICACIA (effectiveness) E TOLLERABILITÀ IN CONFRONTO CON ALTRI PRODOTTI

-STIMA del RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO e COSTO/BENEFICIO

→ possono emergere NUOVE INDICAZIONI o NUOVE POSOLOGIE

-IDENTIFICAZIONE EVENTI AVVERSI RARI (<1:1000)

### SOGGETTI

PAZIENTI SEGUITI NELLA SITUAZIONE NATURALE DA POCHE CENTINAIA A MIGLIAIA DI PZ. (MEGA-TRIALS con 15.000-20.000 pazienti )

Numerosità del campione →TENDE ALL'INFINITO