

Sviluppo Nuovi Medicinali



Giulio Barigelletti
www.baveno.net

Lo sviluppo di nuovi medicinali è un processo molto impegnativo sia dal punto di vista procedurale che economico:

- Su 8 molecole che presentano potenzialità terapeutiche solo 1, solitamente, arriva alla fase produttiva!
- Per ogni molecola studiata e commercializzata si può arrivare a spendere 1'000'000'000 di Euro!
- Dall'inizio della progettazione all'inizio della commercializzazione, possono trascorrere anche 15 anni!
- Le nuove «necessità» prevedono la sintesi di farmaci sempre meno tossici e sempre più mirati ad agire sulla patologia
- L'utilizzo della genomica , della proteomica e delle nanotecnologie, si spera, porteranno allo sviluppo di farmaci «personalizzati» e «intelligenti», programmati per «guarire senza produrre effetti collaterali»

Sviluppo di nuovi medicinali - I

La **progettazione** di un nuovo farmaco deve derivare da una **necessità terapeutica**.

- **Prima** delle moderne tecnologie si procedeva con:
 - prodotti naturali
 - tra farmaci esistenti ma poco efficaci o sicuri
 - osservando effetti collaterali positivi di altri farmaci
 - per evento fortuito
- **erano poco mirate**
- **richiedevano tempi molto lunghi**

- **Oggi:**

- **HTS** (*High Throughput Screening*) e **uHT** (*ultraHTS*):
grandi sistemi robotizzati eseguono saggi biologici su centinaia di campioni.
- **chimica combinatoriale**
Con questa tecnica per ogni bersaglio biologico (recettore o enzima) studiato, si saggiano decine o centinaia di migliaia di composti nell'arco di pochi mesi.
- Un ruolo importante è giocato dalle **Biotecnologie**.

Questa fase di Ricerca di base dura circa 2-3 anni e rappresenta il 10% dell'investimento totale.



Sviluppo di nuovi medicinali - la

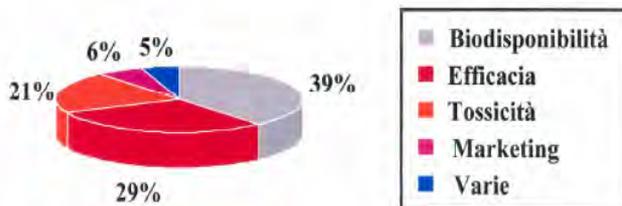
Fattori che orientano gli investimenti su un nuovo progetto di ricerca



INVESTIMENTI SULLA RICERCA



Cause di fallimento nel processo R&D



Fonte: Venkatesh, Lipper: *J. Pharm. Sci.* 2000, 89, 145-154.

Fidest Agenzia stampa

rapporto della compagnia Deloitte, basato sui dati delle 12 compagnie più grandi al mondo

I numeri forniti dal rapporto dicono che, se nel 2010 il costo per lo sviluppo di un farmaco era 864 milioni di dollari, ora ce ne vogliono 1'100 (817 milioni di euro), con una diminuzione dei profitti dal settore ricerca e sviluppo dall'1,8% all'8,4%.

- **Fasi della sperimentazione**

- **FASE 0** (pre-clinica): "primum non nocere".
verifica in laboratorio il maggior numero possibile di caratteristiche positive e negative di un farmaco.
- **qualche attività terapeutica?**
- **tossicità acuta?**
- **tossicità cronica?** (effetti genotossici, teratogeni, cancerogeni)

La fase di Sviluppo preclinico richiede da **2 a 3 anni** e costituisce il **30%** dell'investimento totale.

- **FASE I:** è la prima sperimentazione **sull'uomo**
- deve **confermare quanto sperimentato** sull'animale, cioè che la molecola non è pericolosa
- si attua su **volontari** sani (**20 -80 persone**)
- primi problemi etici: ciò può **contrastare apertamente con il principio etico** di "evitare trattamenti inutili e/o dannosi".

In alcuni casi particolari, come per i farmaci antitumorali, la Fase I non avviene sul volontariato, bensì nel malato di tumore in fase avanzata e quindi considerato incurabile.

- **i farmaci antitumorali sono molto tossici**
- **nel caso di attività del nuovo preparato, il paziente ne trarrebbe immediato beneficio**

Fasi della sperimentazione

- **FASE II:** (effetto del trattamento iniziale)
 - si applica a soggetti ammalati (**qualche centinaio 100-300**)
 - analizza efficacia contro la malattia!?
 - **minima dose efficace** sull'uomo e il regime di somministrazione ottimale (posologia e durata del trattamento).

Contemporaneamente si continuano ad acquisire informazioni sulla sicurezza e tollerabilità della molecola. Questo stadio dura circa un paio d'anni.

- **FASE III:**
- Verificare se la nuova molecola offre dei vantaggi rispetto il gold-standard
- Si attua su soggetti ammalati (**300 – 3000 o più**)

i trials in fase III sono i più costosi, duraturi e difficili per quando concerne progettazione e decorso, soprattutto nel caso di malattie croniche

- **FASE IV: (farmacovigilanza) [TUTTI I PAZIENTI CHE ASSUMONO IL MEDICINALE]:**
- Inizia dopo l'entrata in commercio
- Controlla azioni sfavorevoli impreviste
- Monitorizza effetti avversi non sono elencati nel foglietto illustrativo

Sviluppo di nuovi medicinali - IV

7

Ricerca e sviluppo
PRE
CLINICO



Ricerca CLINICA
e sviluppo registrativo

FASE I

Volontari sani : sicurezza,
effetti biologici, metabolismo,
Farmacocinetica

FASE II

Campione di pazienti :
sicurezza, effetti biologici,
metabolismo, farmacocinetica

FASE III

Campione più ampio di
pazienti selezionati :
sicurezza ed efficacia

BREVE TERMINE

LUNGO TERMINE

Studi nell' animale : tossicità
cronica, effetti sulla riproduzione,
teratogenicità

1- 3
anni

2-10
anni

REGISTRAZIONE



POST MARKETING



- PRESCRIZIONE
- SEGNALAZIONE REAZIONI AVVERSE
- FARMACOVIGILANZA, FARMACOSORVEGLIANZA
- FARMACOEPIDEMIOLOGIA
- STUDI DI MORTALITA'
- POPOLAZIONE



FASE IV

Studio Clinico = Trial Clinico (GB) =

ricerca mirata a raccogliere informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza di nuovi medicinali o dispositivi medici

Classificazione generale:

• **OSSERVAZIONALI**

- **Analitici od eziologici:** servono ad analizzare associazioni tra fattori di rischio (determinanti) o fattori protettivi e la patologia in studio. Si suddividono in:
 - **Studi longitudinali** (analizzano i dati nel tempo)
 - Studi di **coorte**
 - » **prospettico**
 - » **retrospettivo** (studi a coorte storica o "historical cohorts")
 - Studi **caso-controllo** (normalmente retrospettivi)
 - » Studi caso controllo nidificati
 - **Studi trasversali** (analizzano in un preciso momento - attraversano)
 - Analitici
 - Descrittivi
 - Studi di correlazione geografica o temporale
- **Descrittivi**
 - Serie di casi
(descrizione di uno o più casi di una determinata malattia, effettuata in particolare per le sue peculiarità o per la novità)
 - Studi ecologici
(descrizione delle caratteristiche di tutta la popolazione rispetto ad una determinata qualità o malattia, a partire dai registri di popolazione esistenti)
 - Distribuzione spaziale
 - Andamento temporale

• **SPERIMENTALI**

(studi di intervento che valutano gli effetti di un nuovo trattamento su di un gruppo di soggetti o in una comunità)

- **Trial sul campo**
- Trial di interventi di comunità
- **Trial controllati randomizzati (sperimentazioni cliniche)**

Considerazioni sugli studi clinici:

- **Scientifiche**

- Necessità dello studio - validità
- Necessità di un protocollo efficace e sicuro
- Etica (comitato) > placebo > *intention to treat* > studi di non inferiorità?
- Sicurezza
- Necessità della registrazione dello studio e di adesione al protocollo

- **Paziente**

- Volontarietà (studi di coorte e prospettici)
- Consenso informato
- Benefici/Effetti collaterali

- **Chi realizza gli studi?**

- Aziende farmaceutiche +++
- Istituti di ricerca - -

- **Chi finanzia?**

- Aziende farmaceutiche +++++
- Stato - -

- **Dove vengono realizzati**

- Paesi in via di sviluppo (India, Africa)!

- **Termini**

- **Randomizzato** = assegnazione casuale a un gruppo di trattamento
 - ~ il 50 % dei pazienti viene assegnato al trattamento in studio
 - Il rimanente a trattamento diverso (gold standard - riferimento - placebo)
- **Studio in cieco**: mancanza di conoscenza del tipo di trattamento ricevuto
 - **Cieco semplice** = mascheramento del trattamento al solo paziente
 - **Doppio Cieco** = mascheramento del trattamento al paziente ed al medico
 - **«Multi» Cieco** = a tutte le figure della sperimentazione viene mascherato il trattamento
- **Placebo** = sostanza o altra terapia innocua e senza efficacia terapeutica
- **Effetto Placebo** = serie di reazioni dell'organismo ad una terapia, non derivanti dai principi attivi (medicinali)
- **Bias** = errore sistemico, disturbo, distorsione, ecc.



- **ETICA**: L'uso del placebo è eticamente giustificato se non è disponibile per il gruppo di controllo alcuna terapia di efficacia consolidata (intention to treat)

La sicurezza dei farmaci

- Farmacovigilanza (FASE IV)

valutazione continua delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e tutte le attività finalizzate ad assicurare un rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio

- Segnalazioni spontanee

- reazioni avverse a farmaci (ADR)
- studi
- rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche

- Studi di farmacovigilanza attiva

- aumentare le conoscenze sui farmaci
- definire meglio la loro sicurezza d'uso
- caratteristiche dei pazienti in trattamento

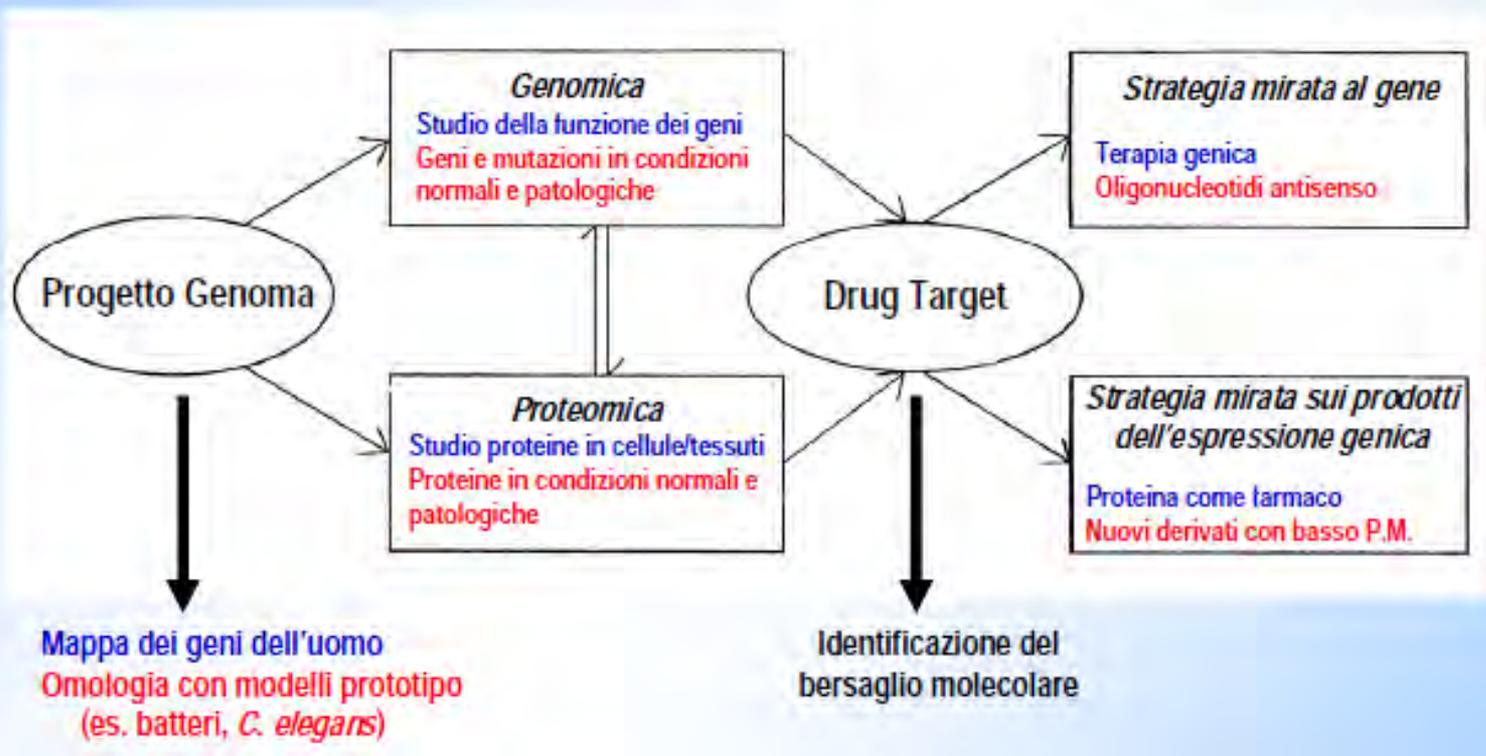


PARTECIPA ATTIVAMENTE ALLA FARMACOSORVEGLIANZA
Segnalando eventuali reazione avverse non conosciute!

- Medico di base
- Farmacista
- http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_file07d6.pdf

- **OBIETTIVI:**
 - Miglioramento dell'effetto terapeutico
 - Diminuzione degli effetti collaterali
 - Terapia «ad personam»
- **Biotecnologia Farmaceutica** = manipolazione di acidi nucleici per la produzione di agenti terapeutici e diagnostici
- **Tecnologia del DNA Ricombinante** – rDNA
(inserimento di DNA in organismi «produttori»
es. i batteri producono insulina)
- **Polimerizzazione a catena PCR** – Polymerase Chain Reaction
(Amplificazione delle coppie di una sequenza di DNA)
- **Genomica** (analisi e studio del funzionamento del genoma = espressione genica/somatica del DNA)
- **Proteomica** (analisi e studio del funzionamento delle proteine)
- **Terapia Genica** (inserimento nella cellule di materiale genetico a scopo terapeutico)
- **Transgenica**
- **Glicobiologia** (analisi e studio dell'espressione glucidica di membrana)

Dal Genoma Umano allo Sviluppo di Farmaci



I medicinali del futuro III

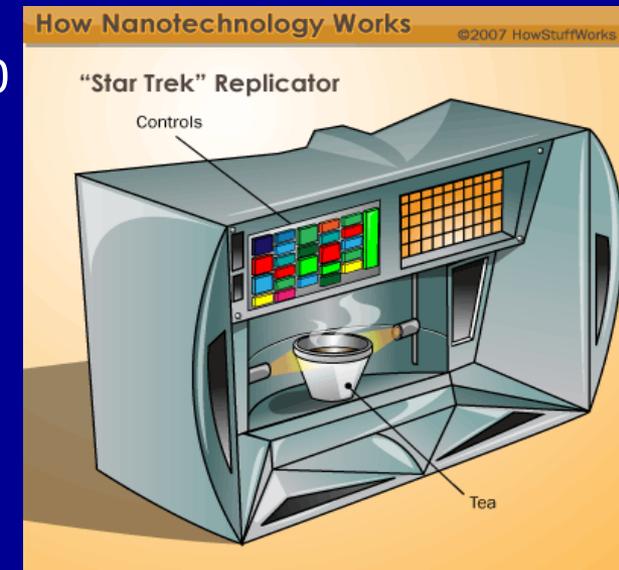
Uno dei campi più affascinanti di studio è quello dell'impiego delle NANOTECNOLOGIE.

- Da una ricerca su PUB MED (motore di ricerca per gli studi scientifici), risulta che per **nanotechnology drug** >> vi sono **6902** riferimenti (al 30/06/13)!
[12/04/2016 == 11936 → nanoparticles drug → 36416]
- Quindi >> **NANOPARTICELLE** come medicinali? Vediamo come:
 - NanoParticelle = formate da aggregati atomici o molecolari [2 – 200 nm]
 - Dimensione minima visibile a occhio nudo = 40 μm [40'000nm]
 - Batterio - 0,15 μm [150 nm]
 - Elica del DNA - $\varnothing \sim 2$ nm
 - Cellula umana - 10 ÷ 200 μm = 10'000 ÷ 200'000
 - Processori Intel - 2012 - tecnologia a 22nm

Questo schema dimostra come allo stato attuale la tecnologia elettronica ha raggiunto una miniaturizzazione tale da poter essere «inserita» in un farmaco!

FANTASCIENZA o FUTURO?

In Star Trek ci avevano già pensato > 😊😊 >



Abbiamo parlato di:

- Sviluppo nuovi Medicinali
- Fase I
- Fase II
- Fase III
- Fase IV
- Studi Clinici
- Effetti collaterali e sicurezza
- I Medicinali del futuro

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Bibliografia:
autori vari non menzionati

Giulio Barigelletti
www.baveno.net