



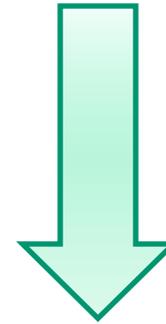
REAZIONI AVVERSE A FARMACI

Sono effetti indesiderati, dannosi ed inattesi, prodotti da farmaci, impiegati per la prevenzione, diagnosi e terapia, alle dosi comunemente usate nell'uomo.

ULTERIORE RICERCA PRECLINICA

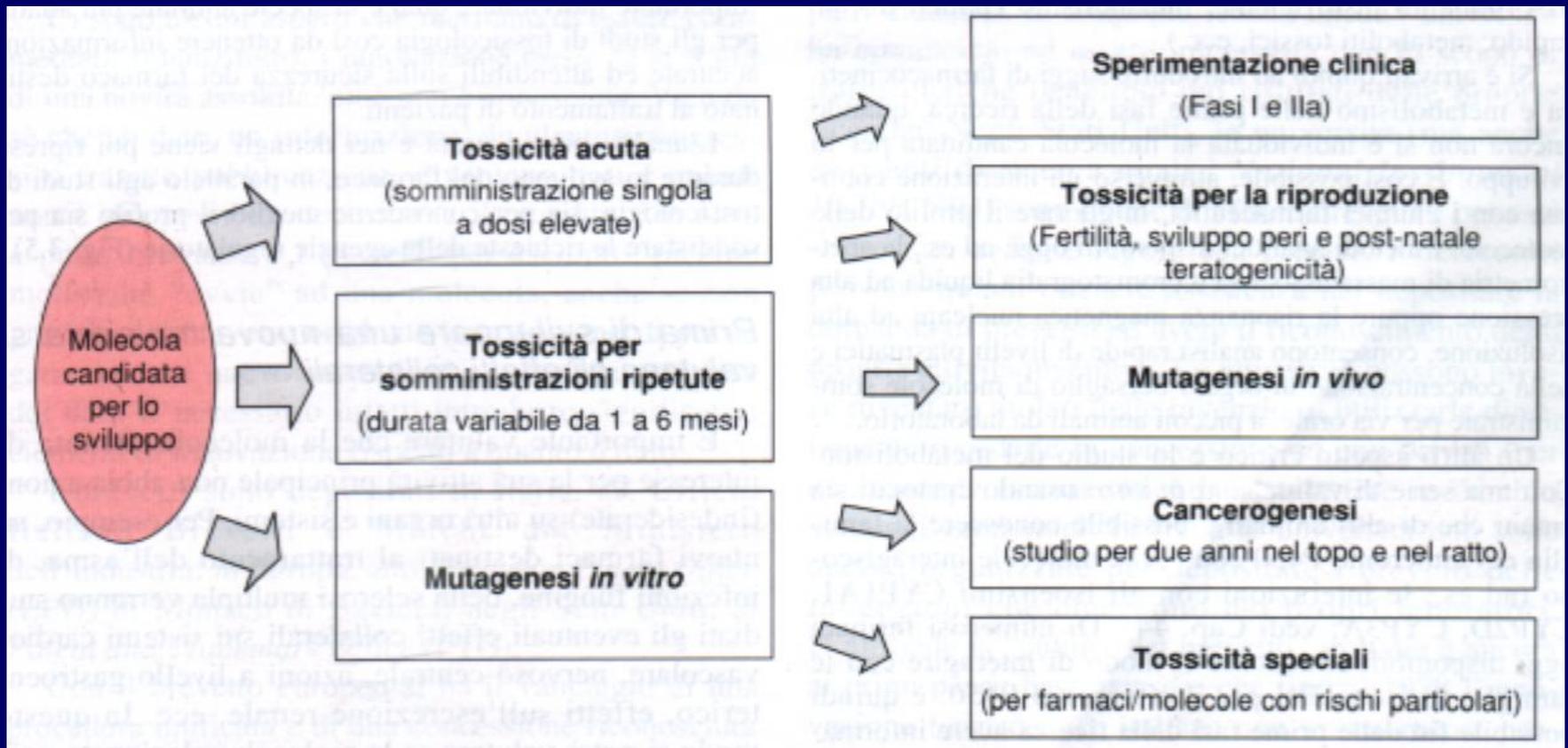
I farmaci devono garantire la massima sicurezza, essere efficaci contro la malattia, ma esenti da effetti collaterali e privi di tossicità.

Prima di essere somministrati all'uomo, i potenziali farmaci vengono valutati per la loro potenziale tossicità



STUDI DI TOSSICITA'

TOSSICOLOGIA



TOSSICOLOGIA

E' obbligatorio condurre studi preclinici di tossicologia prima e durante la sperimentazione del farmaco sull'uomo.

TOSSICOLOGIA

I farmaci devono garantire la **massima sicurezza**, efficaci contro la malattia ma esenti da effetti collaterali e privi di tossicità.

**SI PUO' SEPARARE
LA DOSE EFFICACE DA
QUELLA TOSSICA**

TOSSICOLOGIA

IL CONCETTO DELLA DOSE



Paracelso (1493-1541)

*Omnia venenum sunt: nec sine
veneno quicquam existit. Dosis sola
facit, ut venenum non fit.*



Tutto è veleno: nulla esiste di non
velenoso. Solo la dose fa in modo
che il veleno non faccia effetto.

TOSSICOLOGIA

DOSE e relazione DOSE-EFFETTO

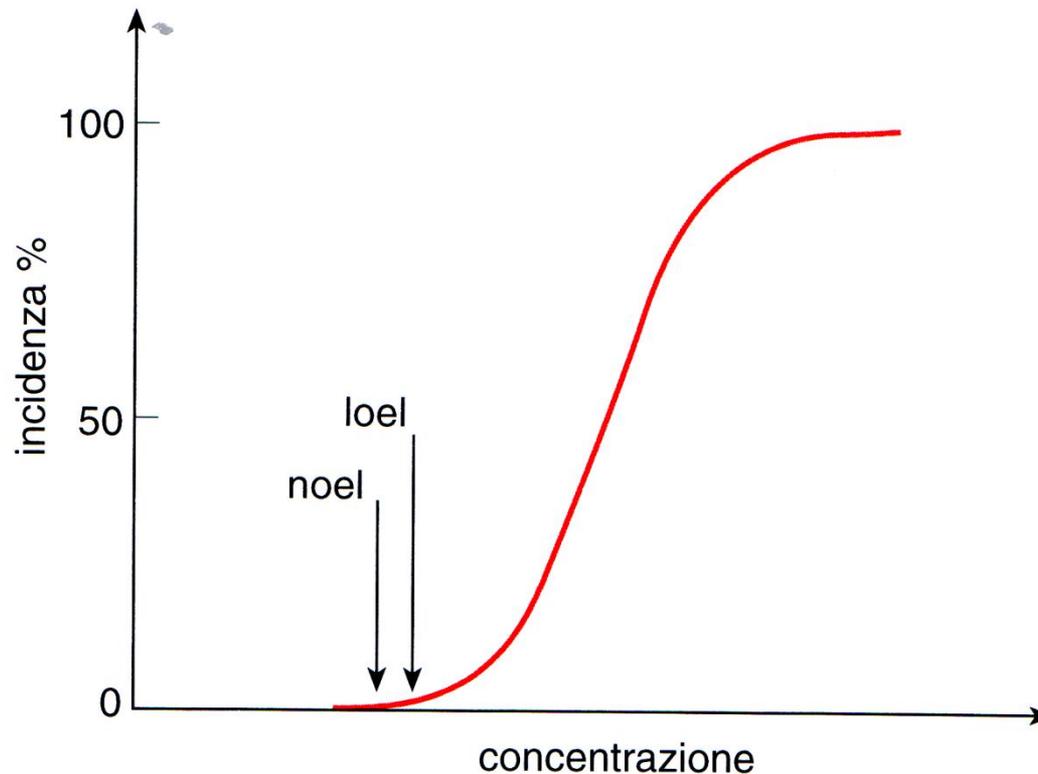
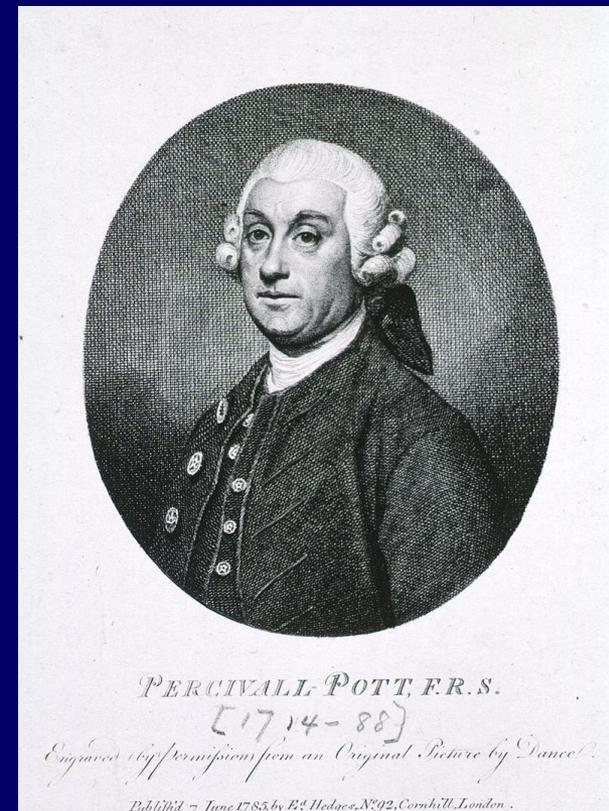


Fig. 3.9. La regione della soglia nelle curve di tossicità a tempo di esposizione costante.

TOSSICOLOGIA

SPAZZACAMINI: la prima malattia professionale

Nel 1775 fondò un'associazione allo scopo di prevenire i fattori cancerogeni.



Pott (1714-1788)

Individuò il ruolo della fuliggine come cancerogeno negli spazzacamini.

TOSSICOLOGIA

Il fine ultimo è di escludere che nuovi farmaci possano provocare effetti collaterali gravi ed azioni tossiche sull'uomo.

Gli studi tossicologici dovrebbero:

- definire la dose massima che non induce alcun effetto, diretto o indiretto, su organi e sistemi;
- definire la dose che induce effetti tossici ed il tipo di alterazioni indotte;
- definire la relazione tra dose terapeutica e dose tossica: **L'INDICE TERAPEUTICO**;
- individuare il bersaglio dell'effetto tossico sia del composto originale che dei suoi metaboliti;
- definire se gli effetti sono reversibili.

INDICE TERAPEUTICO:

il rapporto tra la dose (o la concentrazione) responsabile di effetti collaterali/tossici (TD o LD nel caso che l'effetto tossico sia letale) e quella capace di produrre effetti utili (ED).

TOSSICOLOGIA

Oggi gli studi di tossicologia devono essere condotti in accordo con la regolamentazione internazionale (Europa, Giappone e Stati Uniti) ed in osservanza delle Good Laboratory Practices (GLP)

TOSSICOLOGIA

Tossicità per la riproduzione

Studio degli effetti teratogeni

obbligatorio

per i farmaci



TOSSICOLOGIA

Se non si riscontrano effetti rilevanti si può allora procedere con le fasi I e II dello sviluppo clinico

DALLA RICERCA PRECLINICA ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Prima che il candidato farmaco possa essere somministrato all'uomo nell'ambito di uno studio clinico, negli stati Uniti l'Azienda deve registrare una **domanda IND (Investigational New Drug)**, che viene indirizzata alla U.S. Food and Drug Administration (FDA) per l'autorizzazione.

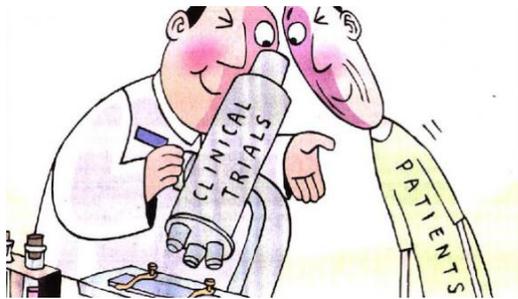
IND descrive il programma di ricerche che si intende condurre nell'uomo.

La FDA ha 30 giorni per valutare la domanda, al termine dei quali l'agenzia può negare l'autorizzazione, chiedere ulteriori informazioni o permettere il passaggio al primo stadio di sperimentazione clinica.



SPERIMENTAZIONE CLINICA

REQUISITI ETICI



1. Valore sociale
2. Validità scientifica
3. Selezione obbiettiva e corretta dei soggetti
4. Consenso informato
5. Rapporto favorevole tra rischio e beneficio
6. Supervisione e approvazione da parte di un comitato indipendente di controllo (*independent review board, IRB*)
7. Rispetto per i soggetti umani

STUDI CLINICI

- **Fase I**
- **Fase II**
- **Fase III**

Sperimentazione sul farmaco: vengono condotte tre fasi di sperimentazione sugli esseri umani; ogni fase ha uno scopo specifico.

Solo un farmaco su 5 testati sugli esseri umani arriva sul mercato.

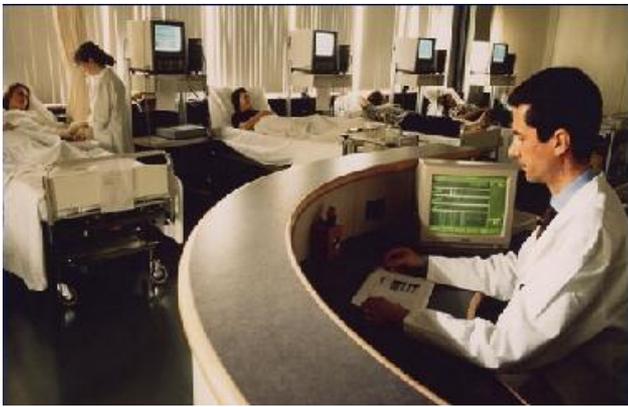
LO SVILUPPO DI UN FARMACO



Discovery/Preclinical Testing
Laboratory and animal testing



Phase I
20-80 healthy volunteers used to determine safety and dosage



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
Center for the study of Drug development, Tufts University, 1998.

STUDI CLINICI

Fase I: Sicurezza



STUDI CLINICI: FASE I

Gli studi di sicurezza sono condotti su un numero piccolo di **volontari sani**, in genere **20-80**, per confermare che il farmaco è sufficientemente **SICURO** per procedere con la sperimentazione su un numero maggiore di **pazienti**.

Gli studi di Fase 1 non valutano l'efficacia clinica.

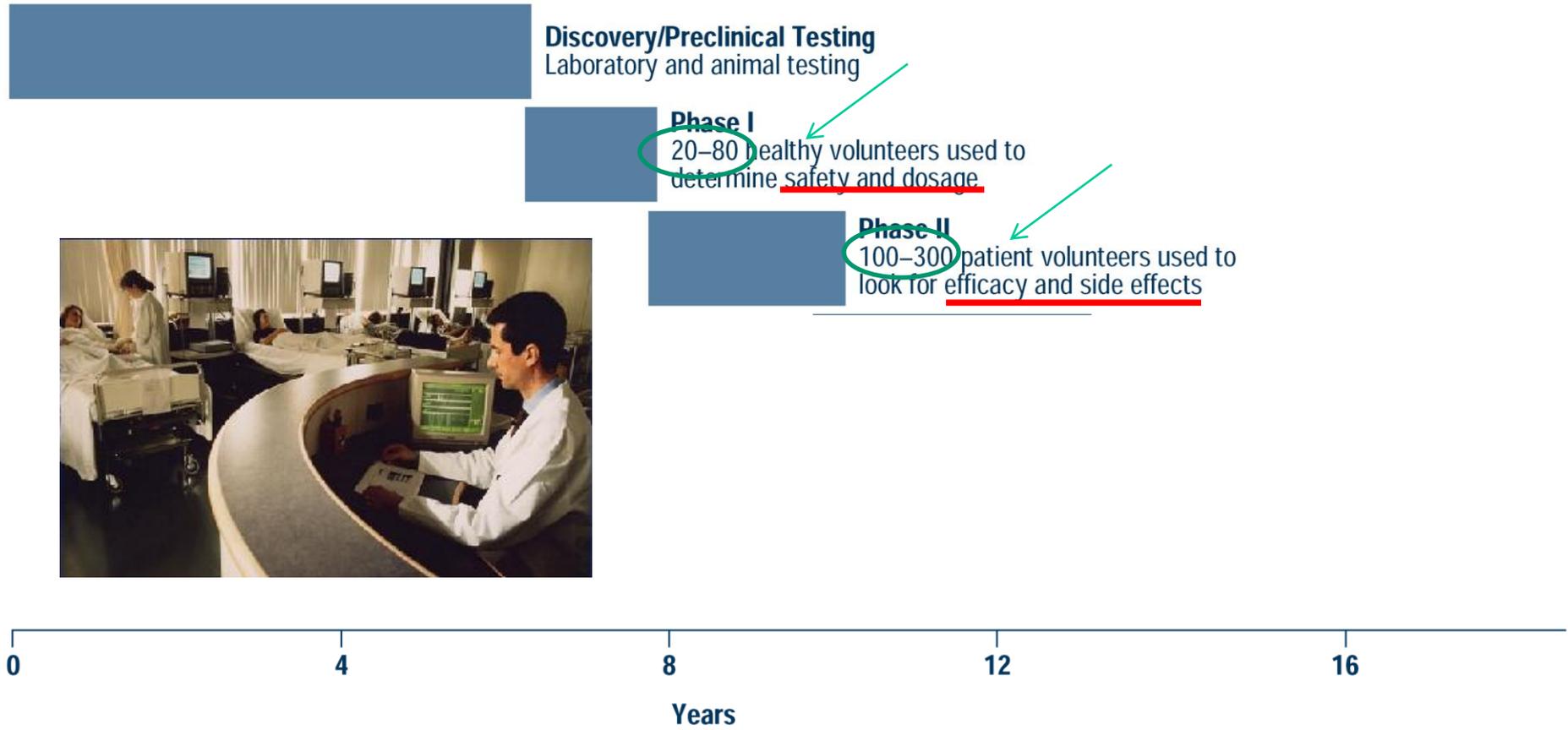
STUDI CLINICI: FASE I

Durante la Fase 1 devono essere ottenute informazioni sufficienti sulla **farmacocinetica** ed **effetti farmacologici** del farmaco per permettere di disegnare gli studi ben controllati e scientificamente validi della successiva Fase 2.

STUDI CLINICI: FASE I

Gli studi di Fase 1 valutano anche il metabolismo, i rapporti struttura-attività e il meccanismo d'azione del farmaco nell'essere umano.

LO SVILUPPO DI UN FARMACO



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
Center for the study of Drug development, Tufts University, 1998.

STUDI CLINICI

Fase I: Sicurezza



Fase II: Efficacia



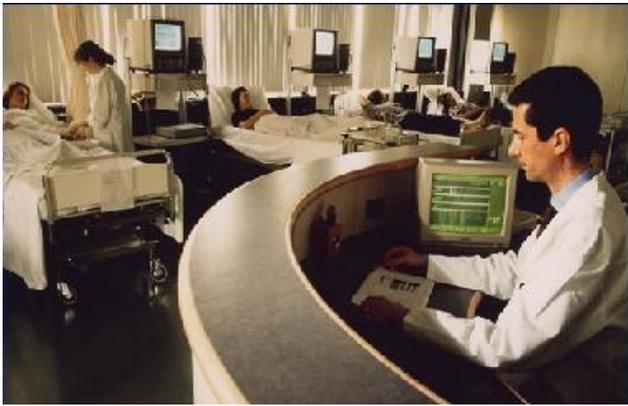
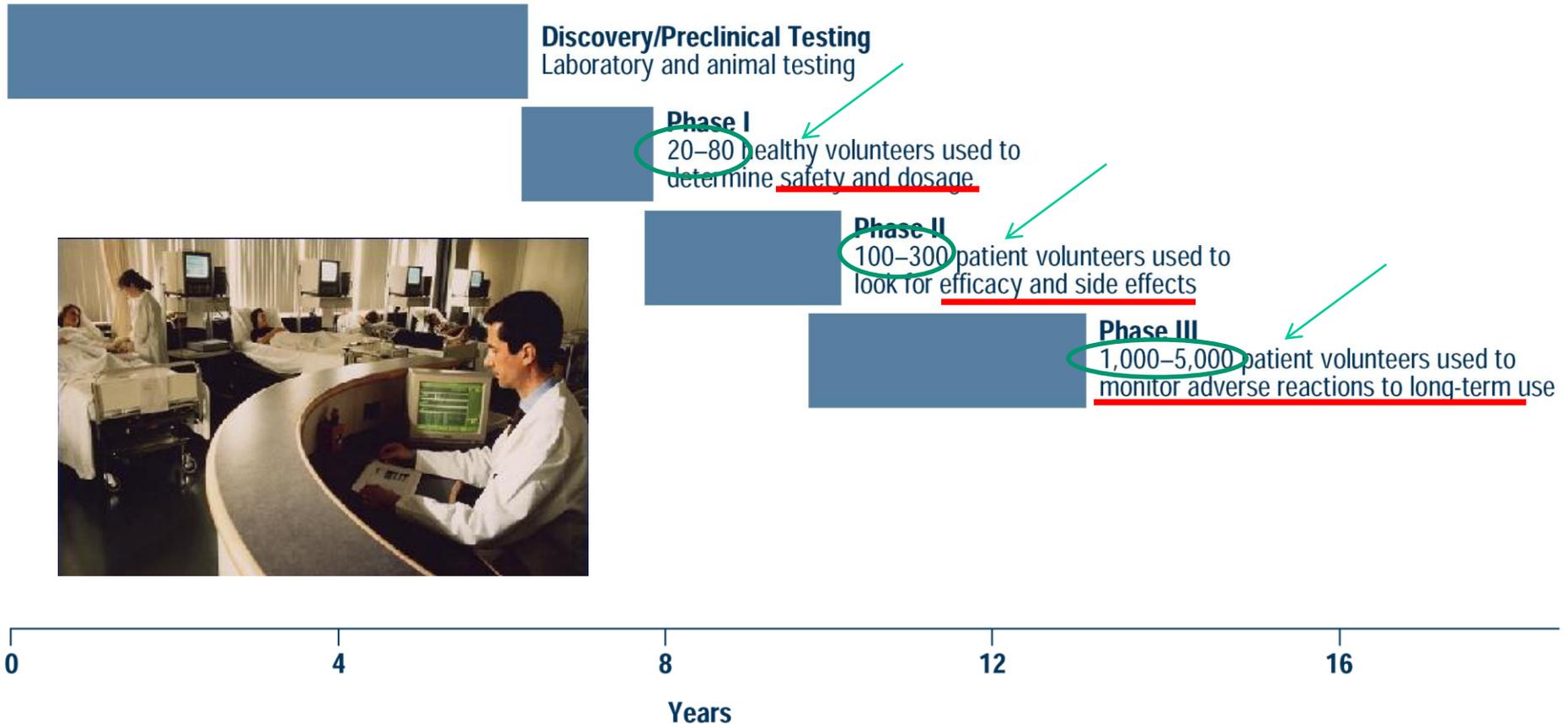
STUDI CLINICI: FASE II

Gli studi di efficacia sono condotti su un numero maggiore di pazienti: **100-300**.

In questa Fase il farmaco è testato su pazienti.

La sperimentazione clinica di Fase 2 è condotta per determinare **l'utilità del farmaco, i rischi a breve termine e il dosaggio appropriato**.

LO SVILUPPO DI UN FARMACO



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
Center for the study of Drug development, Tufts University, 1998.

STUDI CLINICI

Fase I: Sicurezza



Fase II: Efficacia



Fase III: Sperimentazione clinica



STUDI CLINICI: FASE III

In questa fase di sperimentazione clinica il farmaco è testato su un **maggior numero di pazienti**.

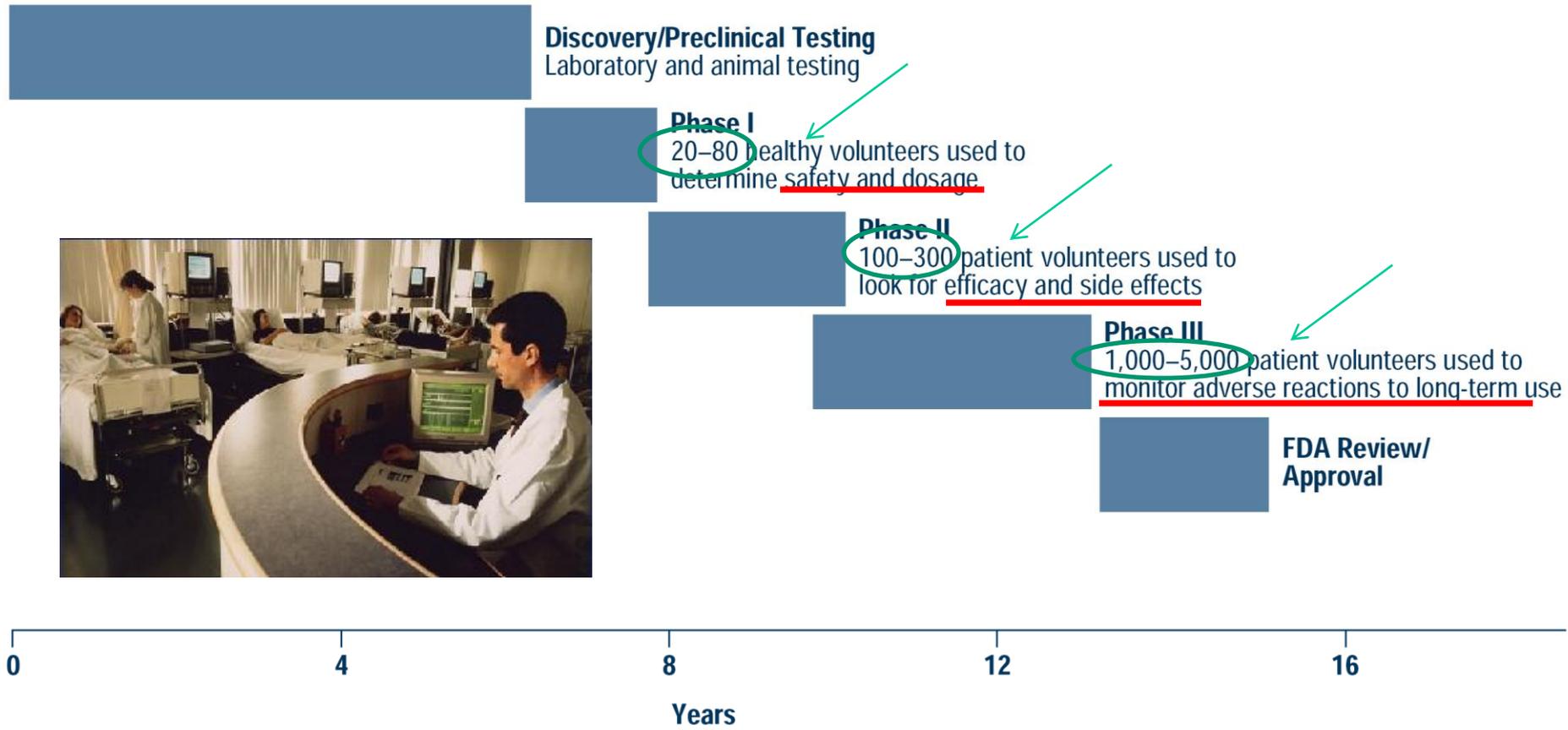
Questa Fase può coinvolgere **migliaia** di soggetti in diversi centri di sperimentazione.

STUDI CLINICI: FASE III

Gli scopi della Fase 3 sono:

- verificare i risultati della Fase 2
- dimostrare che il farmaco è attivo in un maggior numero di pazienti
- dimostrare che il farmaco è più efficace rispetto ad altre cure già approvate

LO SVILUPPO DI UN FARMACO



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
Center for the study of Drug development, Tufts University, 1998.

NDA - BLA

Nel momento in cui le sperimentazioni di fase III vengono completate, lo sponsor (solitamente un'industria farmaceutica) presenta domanda all'FDA per **l'approvazione all'immissione in commercio del farmaco**; questa domanda viene definita

New Drug Application (NDA)

oppure

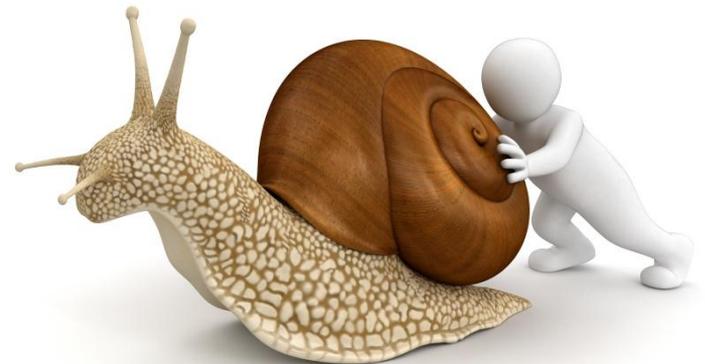
Biologics License Application (BLA)

PDUFA

Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)

Emanato nel 1992 e rinnovato nel 2007

Le industrie farmaceutiche ora provvedono ad una significativa percentuale del budget della FDA attraverso dei costi di utilizzo; si tratta di uno sforzo legislativo volto a **velocizzare il processo di revisione per l'approvazione di un farmaco.**



PDUFA

Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)



Il PDUFA ha anche ampliato

- il programma di **SICUREZZA** dei farmaci della FDA
- aumentato le risorse disponibili al controllo della **pubblicità televisiva dei farmaci**.



PDUFA

Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)



- **1 anno** è considerato il tempo necessario per l'approvazione in **condizioni normali**



- **6 mesi** rappresentano l'obiettivo se il candidato farmaco riceve uno **status prioritario** in considerazione della sua importanza nel provvedere a necessità terapeutiche non ancora soddisfatte.

Sfortunatamente, questi obiettivi non sempre vengono raggiunti.



IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

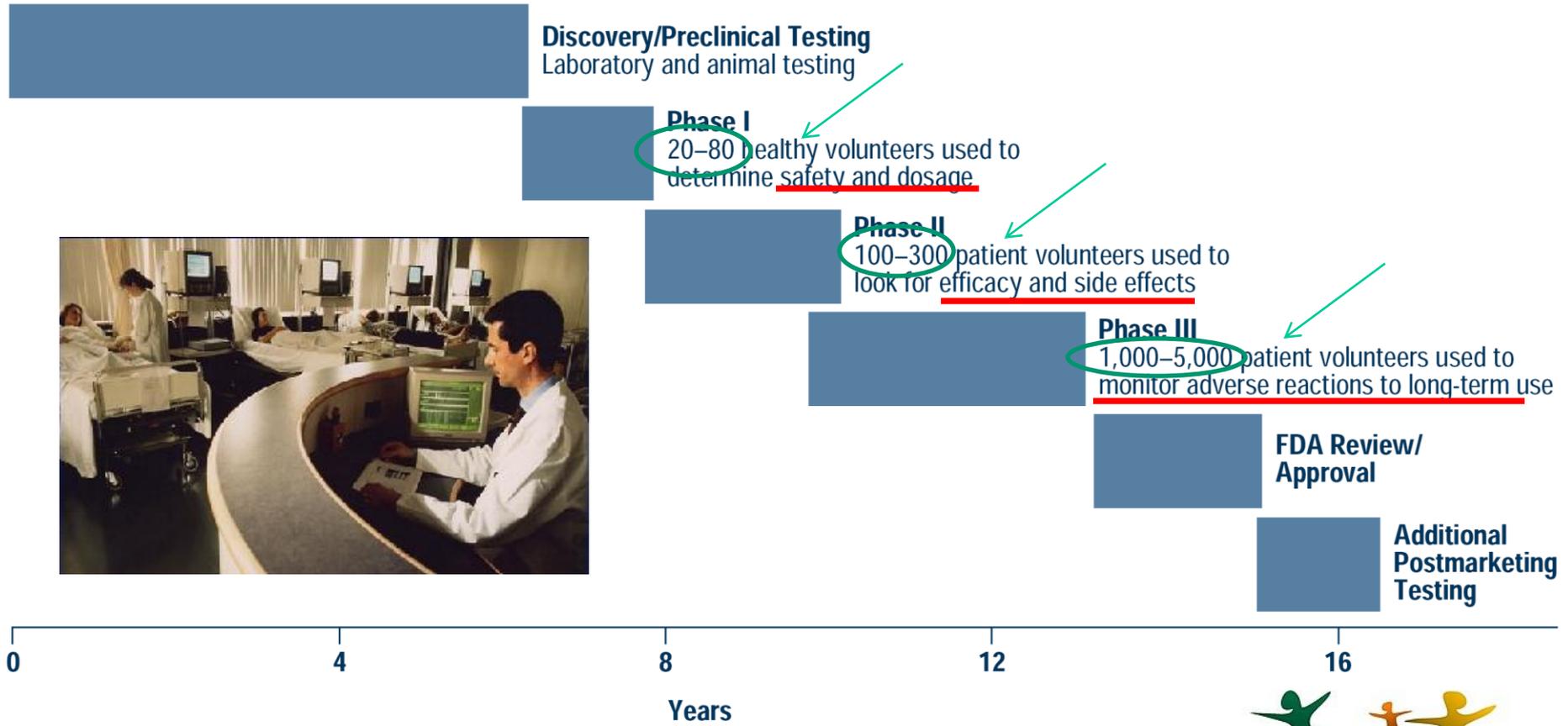
Prima che un farmaco venga approvato per la sua immissione in commercio, l'Azienda e la FDA devono raggiungere un accordo circa il contenuto del foglietto illustrativo, cioè le informazioni ufficiali relative alla prescrizione.

-Indicazioni approvate del farmaco

-Farmacologia clinica



LO SVILUPPO DI UN FARMACO



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
Center for the study of Drug development, Tufts University, 1998.

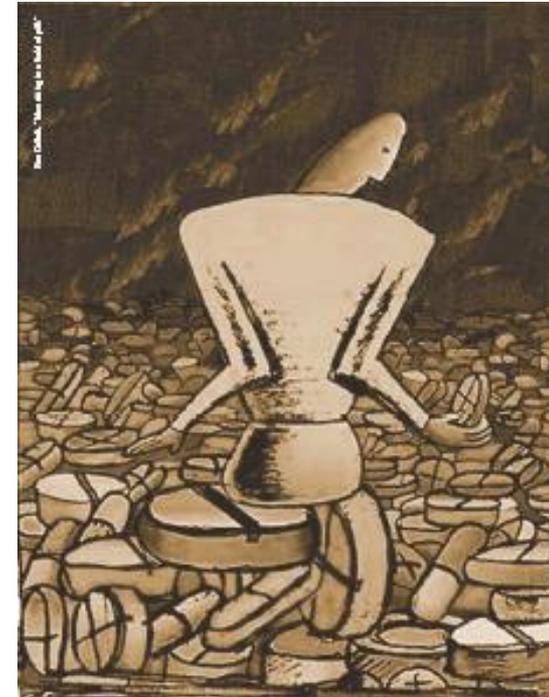


RICERCA DOPO L'APPROVAZIONE



I test di efficacia clinica, chiamati Studi di Fase IV, sono condotti su farmaci in seguito alla loro approvazione.

La Fase IV riguarda la sorveglianza da adottare da quando un farmaco è già sul mercato.

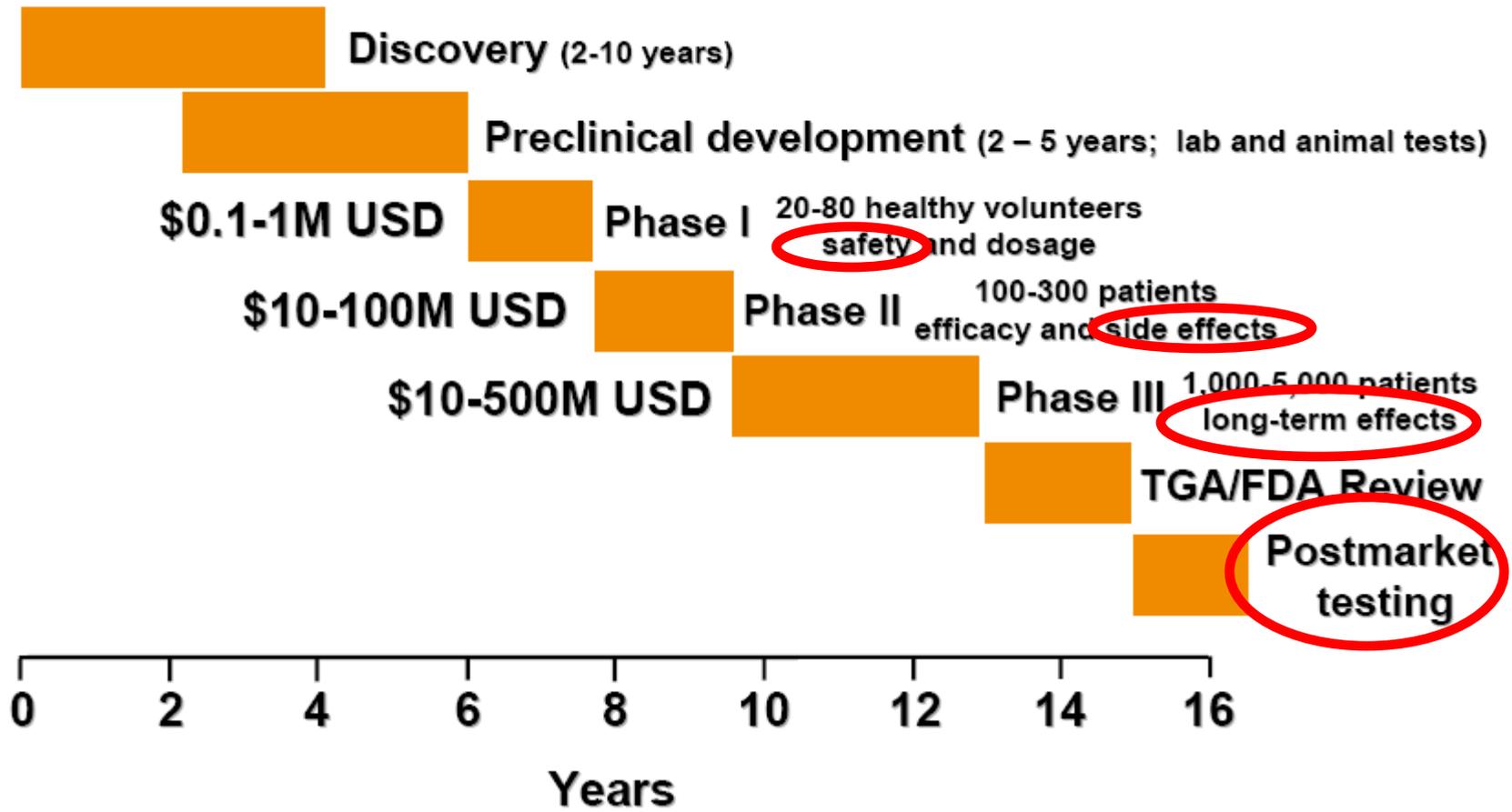


RICERCA DOPO L'APPROVAZIONE

La farmacovigilanza
comprende diverse attività
finalizzate a valutare tutte le informazioni
relative alla sicurezza dei farmaci



SVILUPPO BIOFARMACEUTICO





SVILUPPO BIOFARMACEUTICO

Clinical Trials

	Preclinical Development		Clinical Trials			FDA	Phase IV
			Phase I	Phase II	Phase III		
Discovery	Years	2 - 5	1 - 1.5	1 - 2	2 - 4	1.5	varies
	Cost	\$varies	\$0.1-1M	\$10-100M	\$10-500M		kg-tons
	Scale	500mg -1g	50-100g	200-500g	Multi-kg		\$varies
	<i>In vivo</i> testing initiated	In animals: Safety (Toxicology) (Pharmacokinetics)	20-80 humans: Safety (Toxicology) (Metabolism) (Pharmacokinetics)	100-300 humans: Efficacy Side Effects Dosage/respons	1000-3000 humans: Efficacy Clinical monitoring Long-term effects Chronic toxicology PLA preparation		As required By FDA
	Critical functions initiated	Expression system Cell line development Anal. characterisation Process development Formulation/stability GLP compliance	GMP compliance Scale-up process development Aseptic production Lot testing QA/QC Regulatory affairs	Screen raw materials Validate prodn processes Anal. methods validation	Final formulation/ fill and finish		Post-market surveillance Long-term effects New indications Altered manufacturing process
	Risk of failure	80-90 %	50 %	30 %	20 %		

File IND at FDA

File ND at FDA

Review
Process/
approval

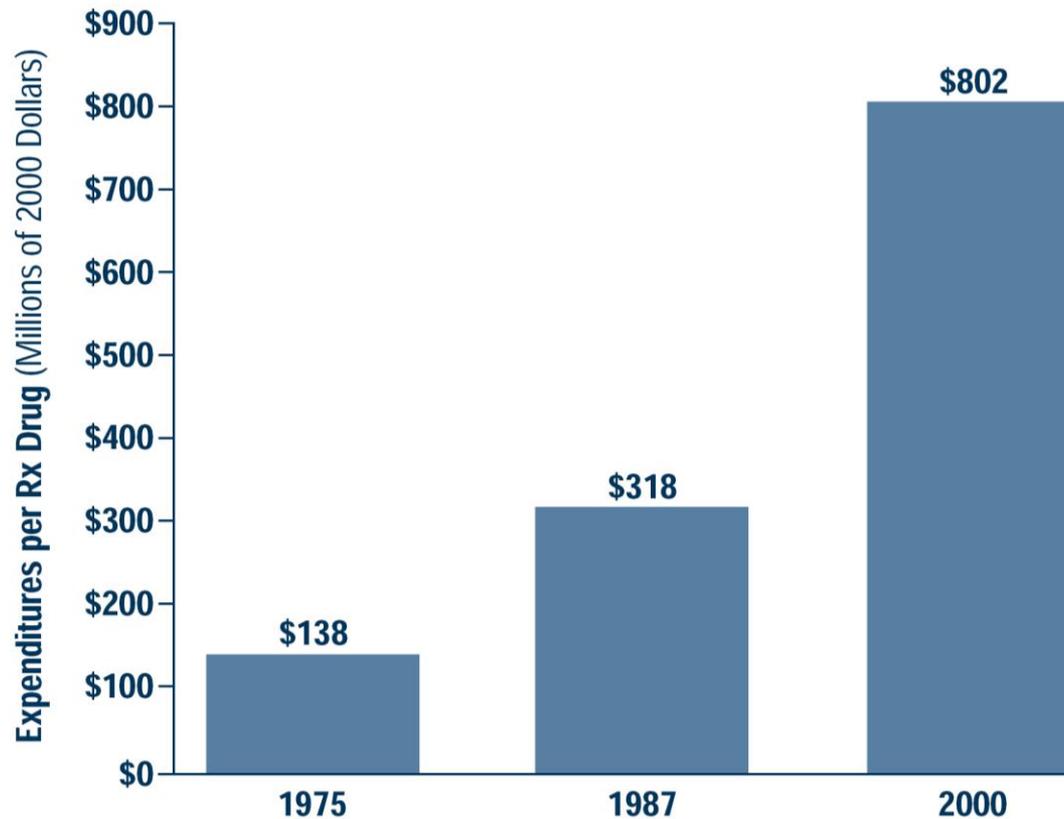
Approval

COSTI ECONOMICI PER LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI





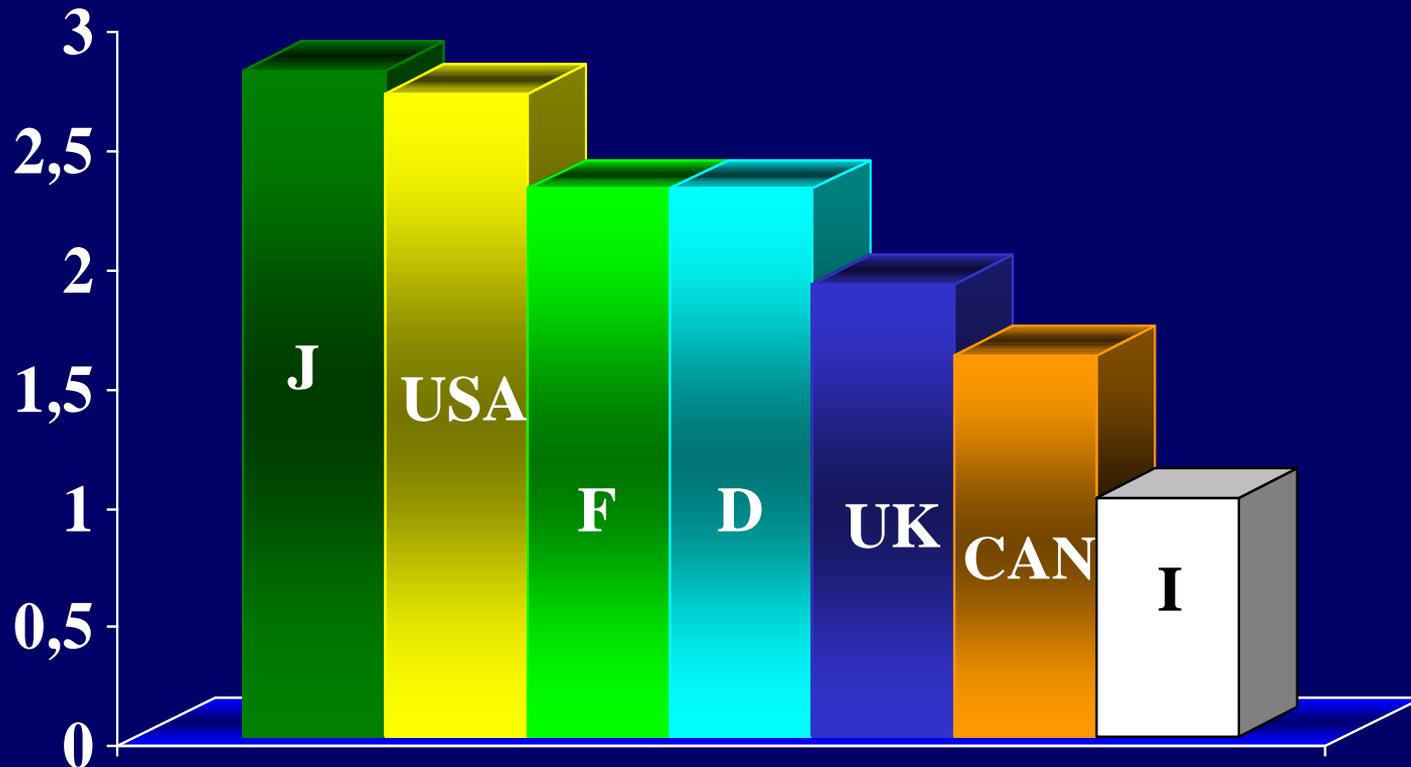
SVILUPPO DI UN FARMACO: I COSTI



Source: J. A. DiMasi, R. W. Hansen, and H. G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics* 22 (2003): 151-185.

Ricerca nel mondo

Investimento nella ricerca nei maggiori paesi industrializzati (2000)



Ordine di Competitività in RICERCA (53 Paesi)*

Country	Competitività	1998	1999	2000
USA	1.41	3	3	3
UK	1.29	15	7	4
NL	1.13	17	12	7
EIRE	1.05	26	16	11
Finland	0.70	16	19	15
Austria	0.37	19	27	20
France	0.25	23	23	22
Germany	0.15	22	25	24
Spain	0.02	32	26	25
Portugal	-0.02	34	30	26
Italy	-0.69	41	39	41
Greece	-0.87	39	48	44

* Data World Economic Forum



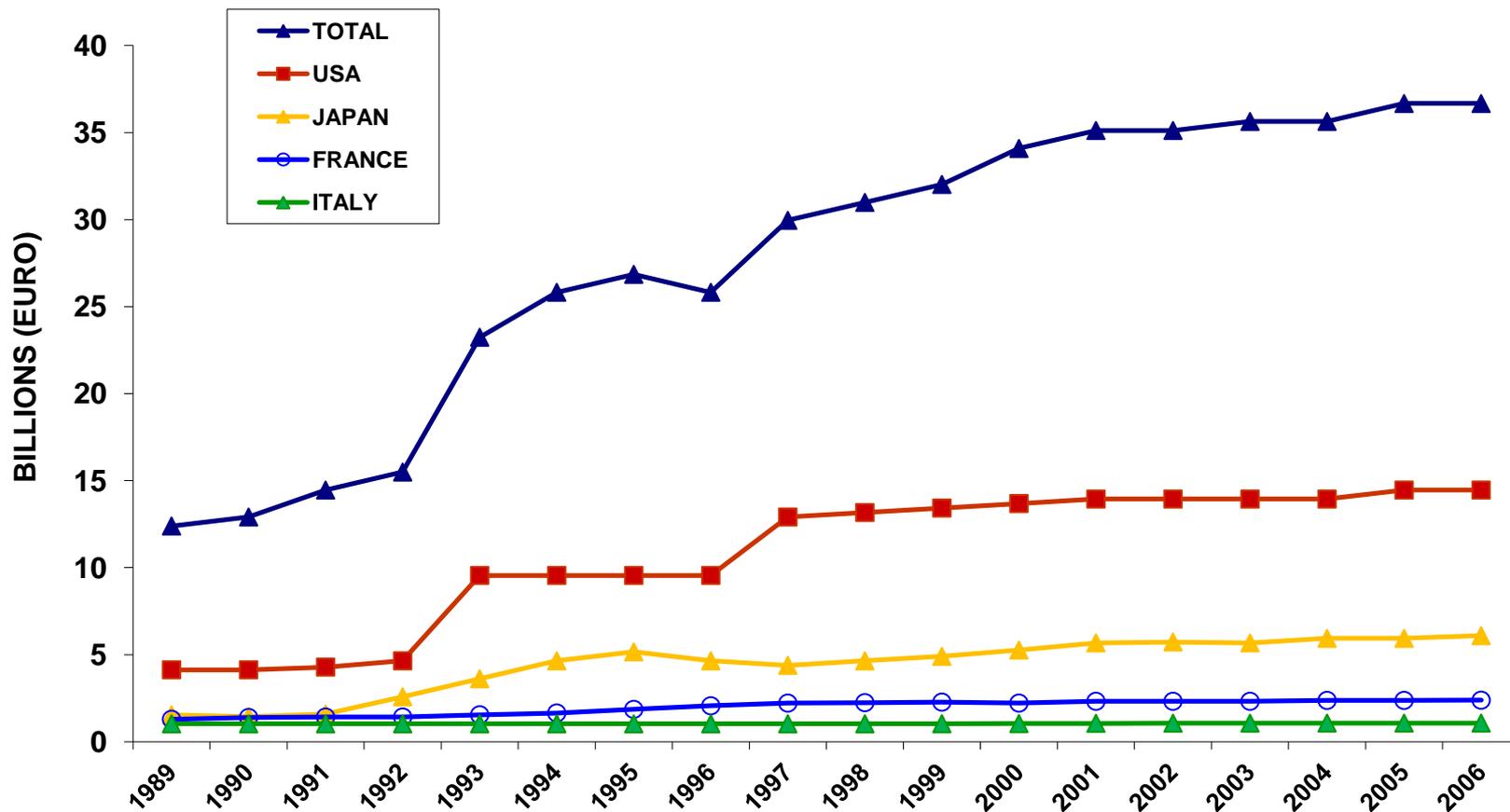
Ordine di Competitività in RICERCA (53 Paesi)*

COUNTRY	1999	2000	2001
USA	1	1	1
Finland	4	5	3
NL	6	4	5
Germany	14	14	9
EIRE	15	11	11
UK	11	12	15
Austria	20	22	19
France	19	21	21
Spain	25	27	23
Portugal	32	29	28
Italy	28	34	30
Greece	37	36	31

* Data Institute for Management and Development

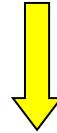


COSTI PER LO SVILUPPO DEL FARMACO



SVILUPPO DEL FARMACO

15-20% del fatturato dell'industria del farmaco



investimento in ricerca

Nonostante l'investimento, il numero di nuovi farmaci approvati rimane attestato su circa 20-40 all'anno.

NUMERO DI NUOVI FARMACI

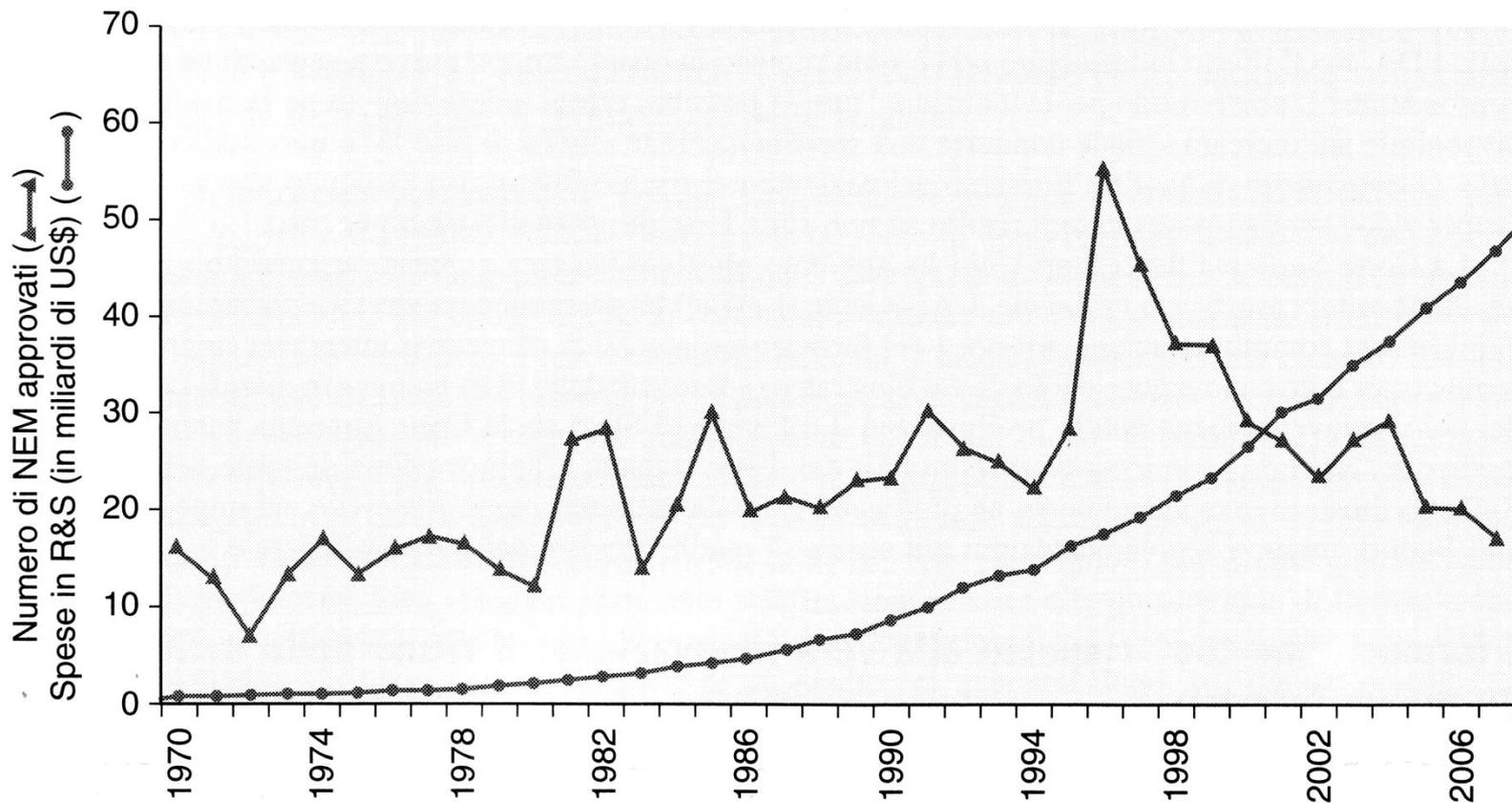
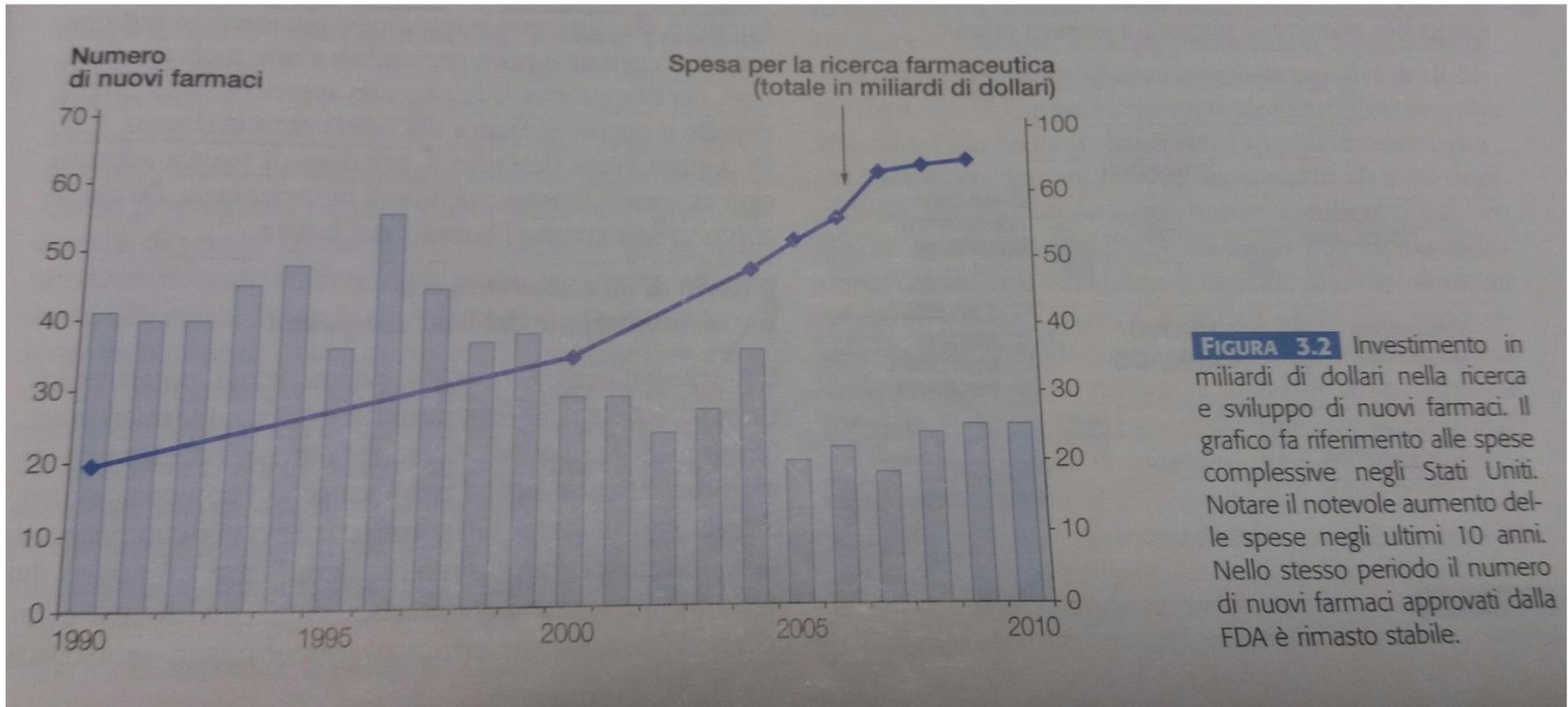


FIGURA 1.2 Il costo per l'invenzione di un farmaco sta crescendo significativamente, mentre la produttività sta diminuendo. Il picco a metà degli anni '90 è stato causato dall'emanazione del PDUFA (vedi il testo), che ha facilitato l'eliminazione degli arretrati. NEM, nuove entità molecolari; R&S, ricerca e sviluppo.

NUMERO DI NUOVI FARMACI



CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

ADVANCING HEALTH
THROUGH INNOVATION

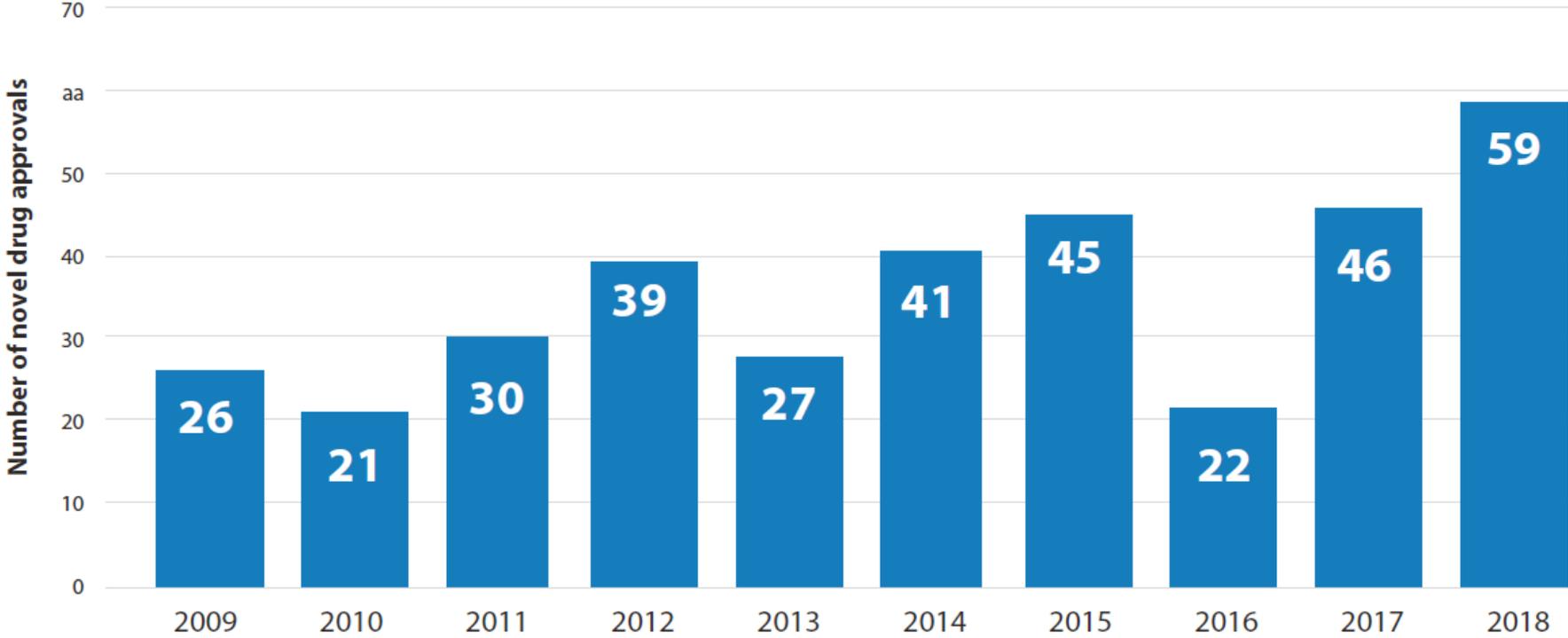
2018 NEW DRUG THERAPY APPROVALS

Impact | Innovation | Predictability | Access



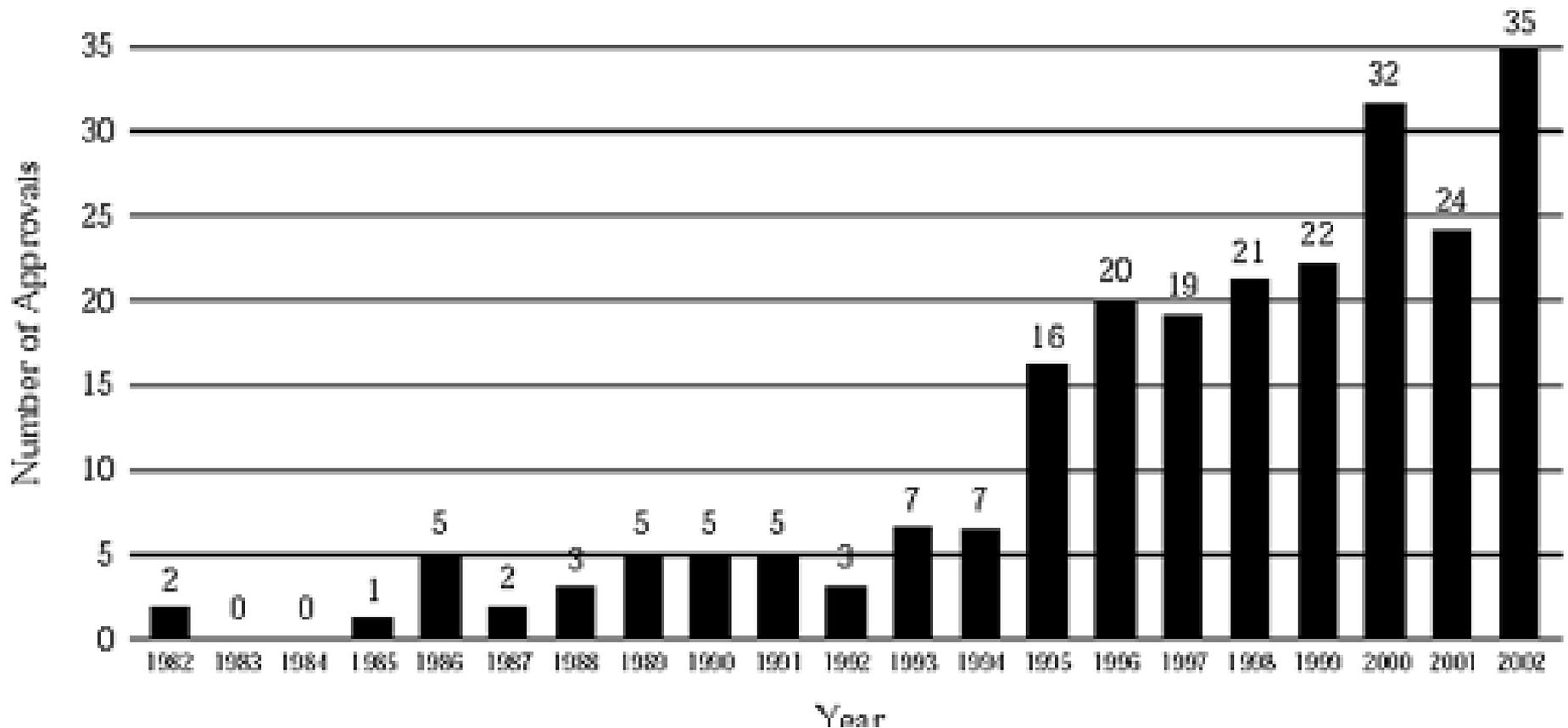
CDER's Annual Novel Drug Approvals: 2009 - 2018

In 2018, CDER approved 59 novel drugs. The 10-year graph below shows that from 2009 through 2017, CDER has averaged about 33 novel drug approvals per year.

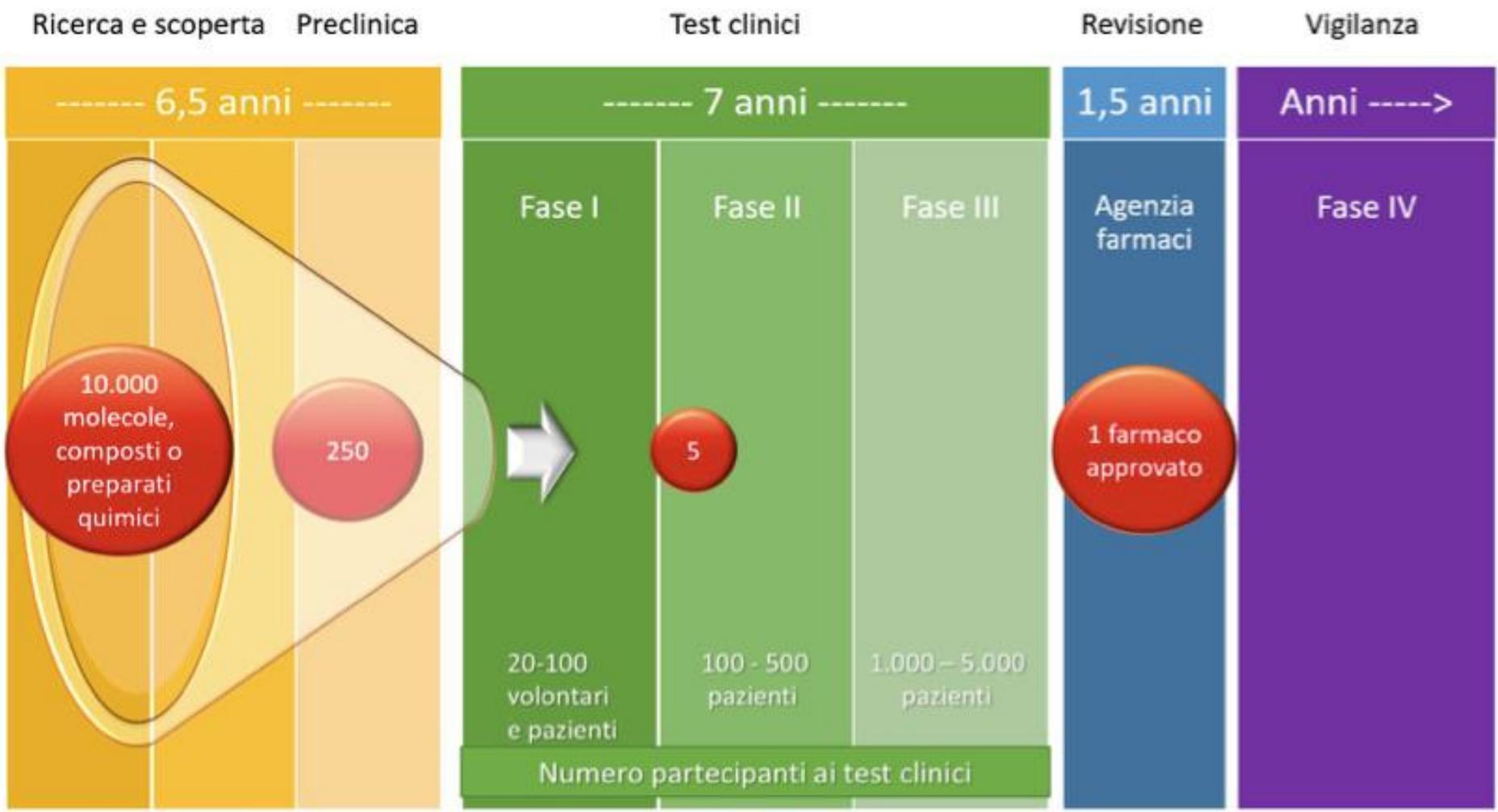


Biotechnologia

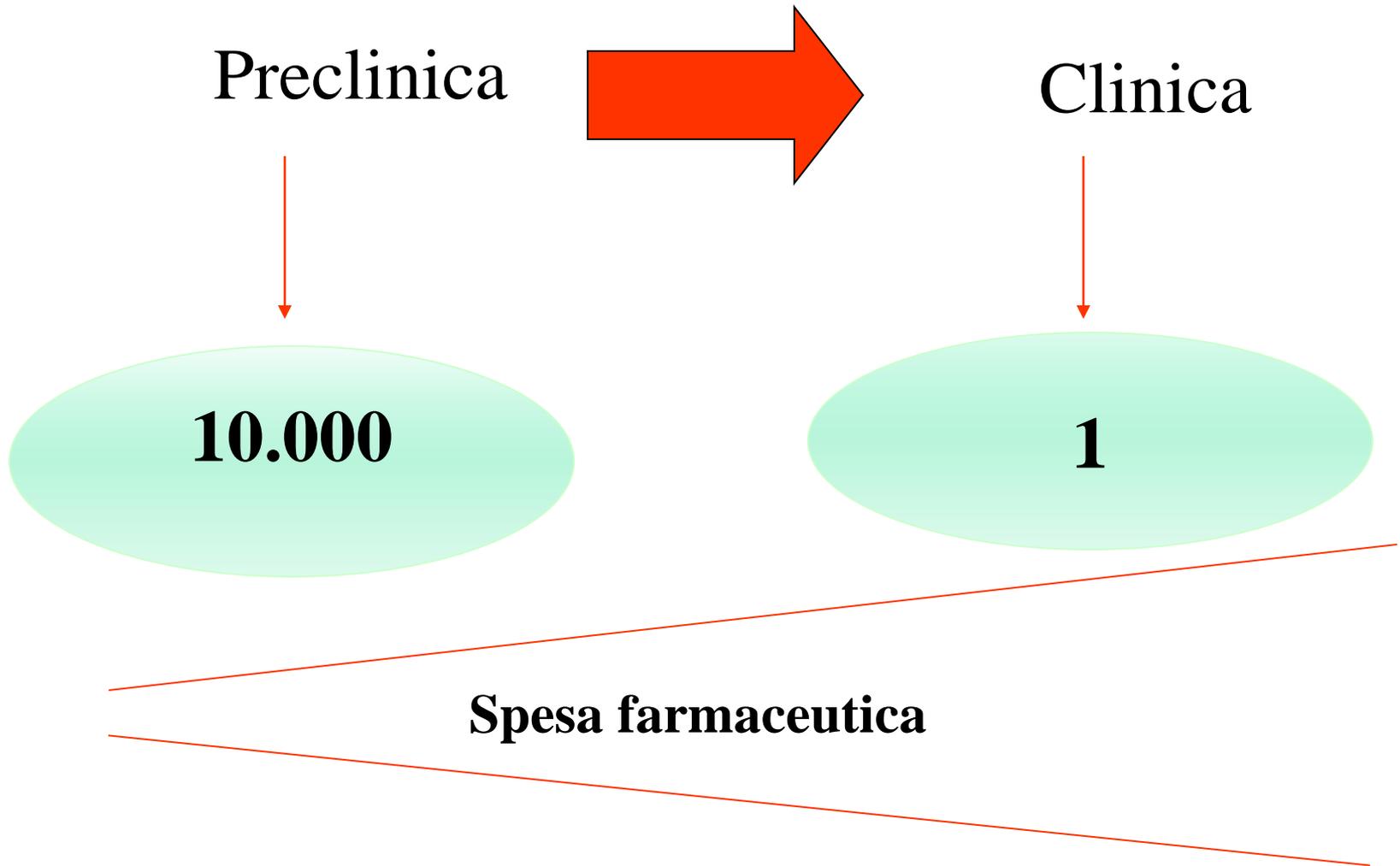
New Biotech Drug and Vaccine Approvals/
New Indication Approvals by Year



LO SVILUPPO DI UN FARMACO



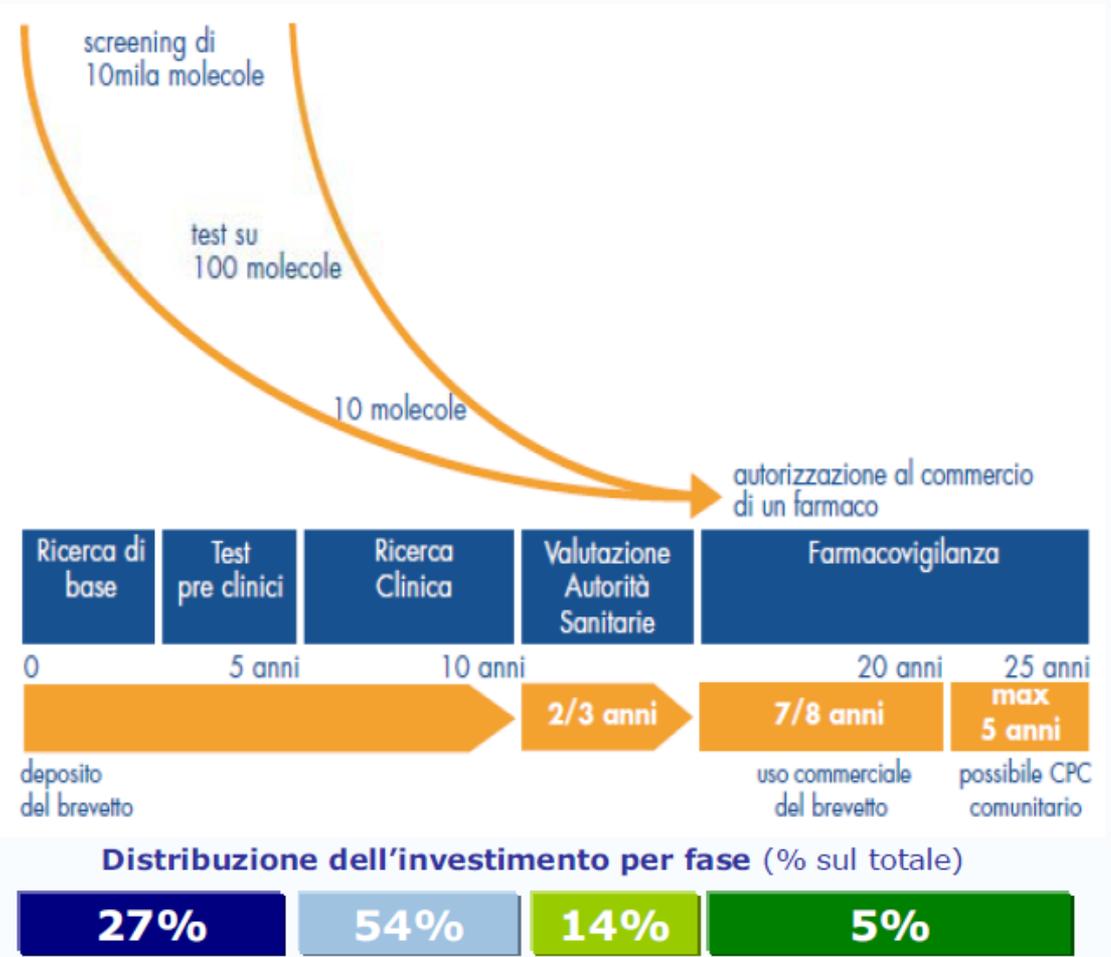
LO SVILUPPO DI UN FARMACO



La R&S farmaceutica: un processo lungo, complesso e costoso

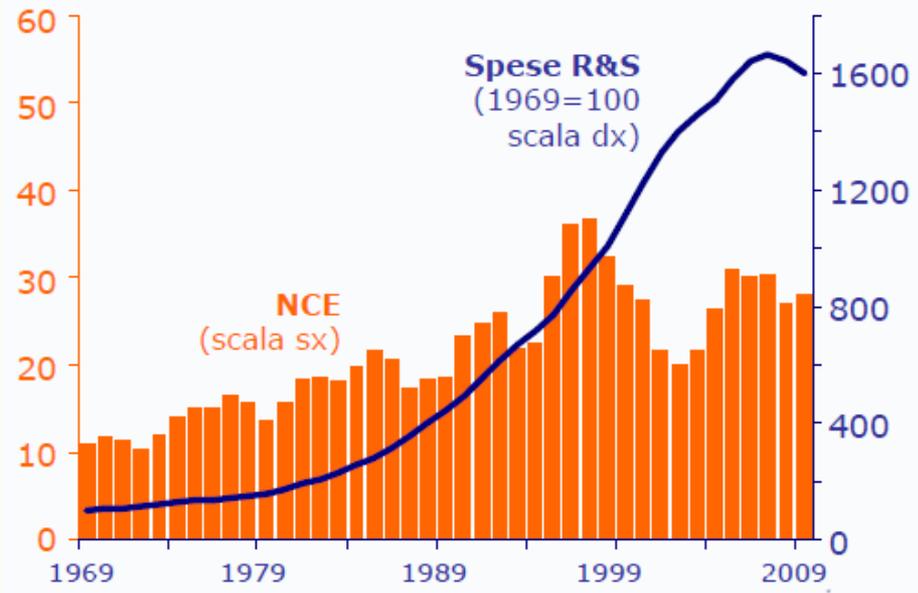
- 10-15 anni di studi e sperimentazioni
- Probabilità di successo 1 su 5-10 mila
- Costi che da diverse decine di milioni, possono anche arrivare a superare il miliardo di euro
- Dossier articolati e particolareggiati
- Solo 2 farmaci su 10 ammortizzano i costi

Il percorso per la nascita di un nuovo farmaco



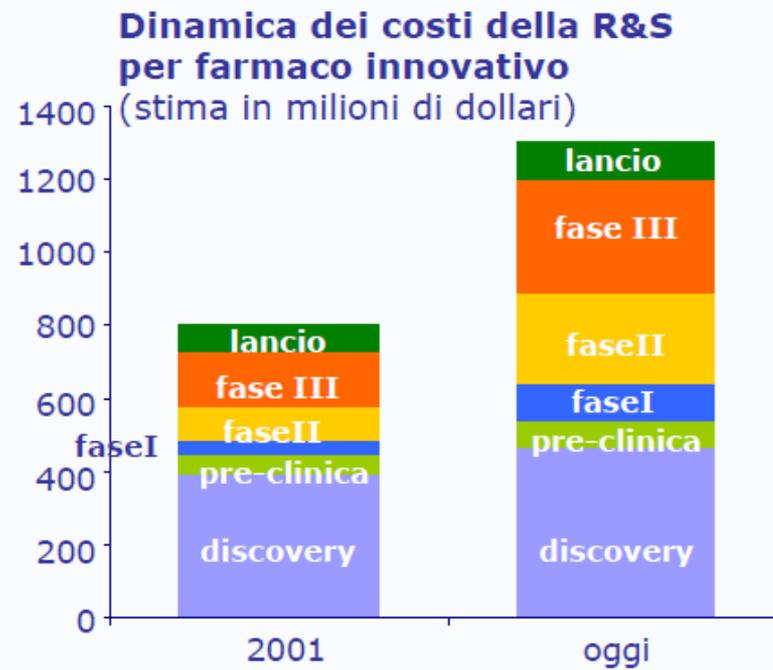
Costi crescenti per la R&S farmaceutica, soprattutto in fase clinica

Investimenti R&S e numero di nuove molecole



Investimenti R&S necessari per un farmaco innovativo (milioni USD)

Costi crescenti per la R&S farmaceutica, soprattutto in fase clinica



Indicatori di complessità degli studi clinici (var % dal 1999)

Procedure per studio clinico	+65%
Unità di lavoro necessarie	+67%
Durata dello studio (giorni)	+70%
Difficoltà di arruolamento (calo dell'enrollment rate)	+21%

I FARMACI DEL FUTURO



**I farmaci del 2035-2040
sono già presenti nei
laboratori di ricerca**



più efficienti



più pratici



più sicuri

