

CHIMICA FARMACEUTICA E TECNOLOGIE FARMACEUTICHE

5+4 CFU

WHY?

Le **biotecnologie** sono tecnologie che utilizzano organismi viventi come batteri, lieviti, cellule vegetali e animali o parti di essi per sviluppare prodotti e processi.

Secondo le stime dell'**Ocse**, nel 2030 le biotecnologie avranno un peso enorme nell'economia mondiale: **80% dei prodotti farmaceutici, 50% dei prodotti agricoli, 35% dei prodotti chimici e industriali**, incidendo complessivamente per il **2,7% del Pil globale**.



LA FOTOGRAFIA
DEL COMPARTO
BIOTECH IN ITALIA

Le imprese di biotecnologie in Italia - BioInItaly Report 2022

I NUMERI DEL BIOTECH

790 
AZIENDE

 **13.000**
ADDETTI

 **+30%** 2019
vs 2020
FATTURATO
delle **IMPRESE DEDICATE**
alla **R&S BIOTECH**
a **CAPITALE ITALIANO**

 **OLTRE**
10 mld€
FATTURATO

 **82,2%**
MICRO E PICCOLE
IMPRESE

ENEA
Italian National Agency for New Technologies,
Energy and Sustainable Economic Development

 **FEDERCHIMICA**
ASSOBIOTEC
Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Biotech & Agricoltura

Cotone

Raccolto con profilo oleico migliorato

Colture resistenti alla siccità

Finiture dei tessuti

Bioplastica

Biotech Industriale

Formaggi

Pane

Detergenti

Produzione di biofarmaci in pianta

Miglioramento varietà vegetali

Editing genetico

Genetica forense

Insulina

Vaccini

Ingegneria tissutale

Biotech & Salute

Terapie avanzate

Malattie muscoloscheletriche

Malattie rare

Biotech & Agricoltura
Le biotecnologie applicate all'agricoltura rappresentano una risorsa importante per affrontare le sfide per la sicurezza alimentare e per una nutrizione adeguata dal punto di vista qualitativo e nutrizionale a livello globale.

Biotech Industriale
Le biotecnologie industriali permettono di avere prodotti ad alto valore aggiunto e con una maggiore efficienza in termini di costi e sostenibilità ambientale, ma anche soluzioni facilmente biodegradabili, che richiedono un minor consumo di acqua e fonti fossili, creando meno rifiuti durante il proprio ciclo produttivo.

Biotech & Salute
Le biotecnologie applicate alla salute aiutano a vivere in modo più sano e più a lungo, offrendo diverse soluzioni terapeutiche per numerose patologie. Attualmente circa il 50% di tutti i nuovi farmaci e terapie in sviluppo sono biotech. Secondo le stime dell'Ocse, nel 2030 l'80% dei prodotti farmaceutici deriveranno dalla ricerca biotecnologica.



LA FOTOGRAFIA
DEL COMPARTO
BIOTECH IN ITALIA

Le imprese di biotecnologie in Italia - BioInItaly Report 2022

I SETTORI DI APPLICAZIONE

NUMERO IMPRESE



48% salute

30% industria
e ambiente

12% GPTA

10% agricoltura
e zootecnia



CRESCE FATTURATO
BIOTECH SUL TOTALE



ENEA

Italian National Agency for New Technologies,
Energy and Sustainable Economic Development



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

USES AND APPLICATIONS OF BIOTECHNOLOGY

Biotechnological innovations are already part of our daily lives and we find them in pharmacies and supermarkets, among many other places. In addition, in recent months biotechnology has become one of the spearheads in the fight against the COVID-19 global pandemic, since it helps to decipher the virus' genome and understand how the our body's defence mechanism works against infectious agents.

Biotechnology will therefore play a crucial role in the society of the future in preventing and containing potential pathogens. But this is just one of its many applications... Below, some of the most relevant in different fields:

Medicine

The development of insulin, the growth hormone, molecular identity and diagnostics, gene therapies and vaccines such as Hepatitis B are some of the milestones of biotechnology and its alliance with genetic engineering.

Industry

The revolution of the new smart materials hand-in-hand with biotechnology has only just begun. Soon we could have self-healing concrete, plants that change colour when they detect an explosive, clothing and footwear made with synthetic spider web, etc.

Food

In addition to the genetically modified foods mentioned above, thanks to biotechnology products such as WEMA have been created, a type of crop resistant to droughts and certain insects that may prove essential in fighting hunger in Africa.

Environment

Through bioremediation processes, very useful for ecological recovery, the catabolic properties of microorganisms, fungi, plants and enzymes are used to restore contaminated ecosystems.

TYPES OF BIOTECHNOLOGY

Like the stripes of the rainbow, the different biotechnology applications are grouped into seven colours or research and development areas. In this section, we highlight the most relevant of each of them.

Red biotechnology. This is the health branch and responsible, according to the Biotechnology Innovation Organization (BIO), for the development of more than 250 vaccines and medications such as antibiotics, regenerative therapies and the production of artificial organs.

Green biotechnology. It is used by more than 13 million farmers worldwide to fight pests and nourish crops and strengthen them against microorganisms and extreme weather events, such as droughts and frosts.

White biotechnology. The industrial branch works to improve manufacturing processes, the development of biofuels and other technologies to make industry more efficient and sustainable.

Yellow biotechnology. This branch is focused on food production and, for example, it carries out research to reduce the levels of saturated fats in cooking oils.

Blue biotechnology. This exploits marine resources to obtain aquaculture, cosmetics and health care products. In addition, it is the branch most widely used to obtain biofuels from certain microalgae.

Grey biotechnology. Its purpose is the conservation and restoration of contaminated natural ecosystems through, as mentioned above, bioremediation processes.

Gold biotechnology. Also known as bioinformatics it is responsible for obtaining, storing, analysing and separating biological information, especially that related to DNA and amino acid sequences.

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF BIOTECHNOLOGY

The **benefits** of biotechnology are tangible, but at the same time some warn of its possible adverse effects on the environment, health and ethics. The advantages of BIO are as follows:

It reduces CO₂ emissions by 52 %, optimises the use of water and reduces waste and chemical processes thanks to techniques such as recombinant DNA.

It improves medical diagnosis, reduces infection rates, minimises the side effects of medications and favours progress in developing countries.

It favours healthy and sustainable agriculture — it provides more nutritious, toxin and allergen-free food, it limits the use of pesticides and chemicals

Its main **risks** include:

The proliferation of laboratory foods could end crop diversity. It may also affect the balance of ecosystems.

The risks include unforeseen allergies, poisoning of living organisms and modified bacteria escaping from a laboratory.

Cloning, the modification of the human genome and assisted reproduction are matters of ethical debate and social controversy

The evolution of biotechnology over the last century

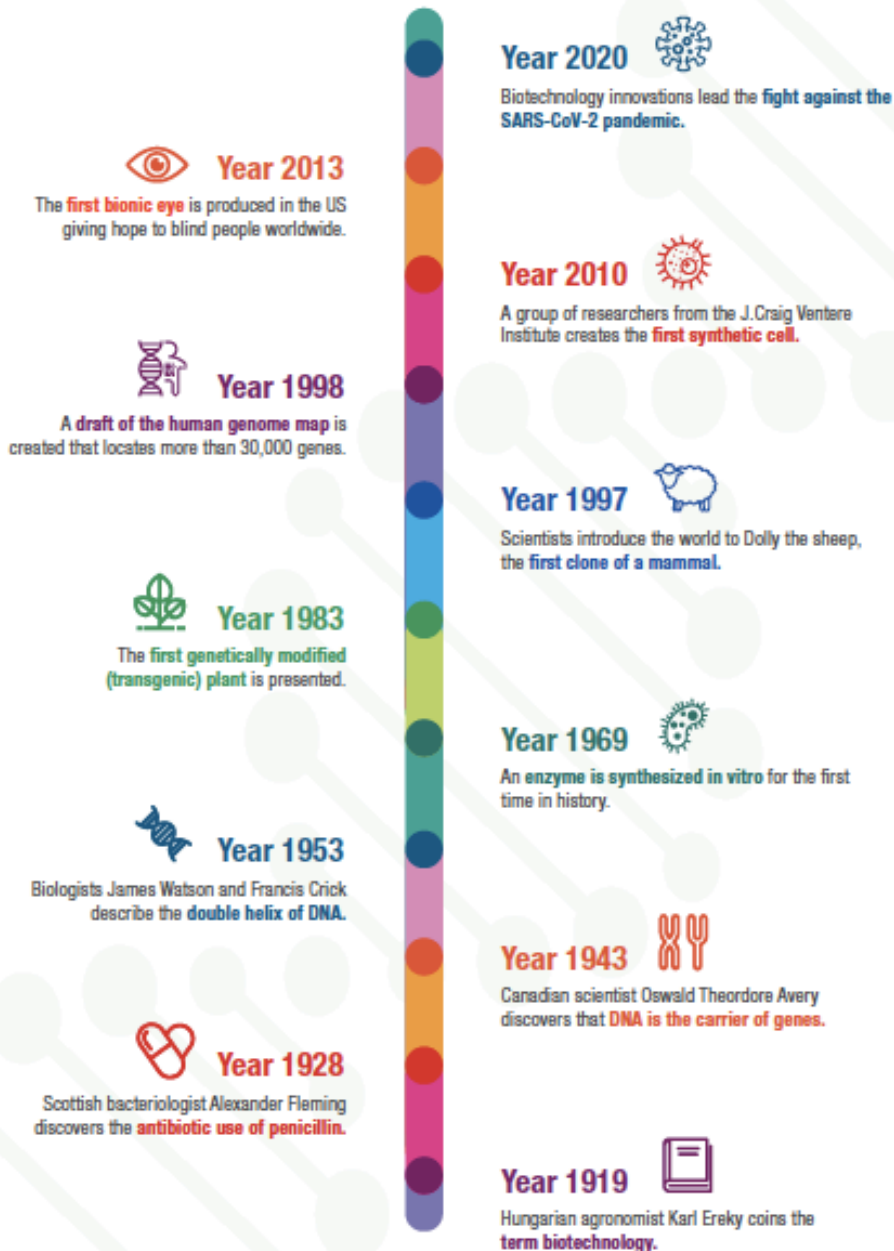
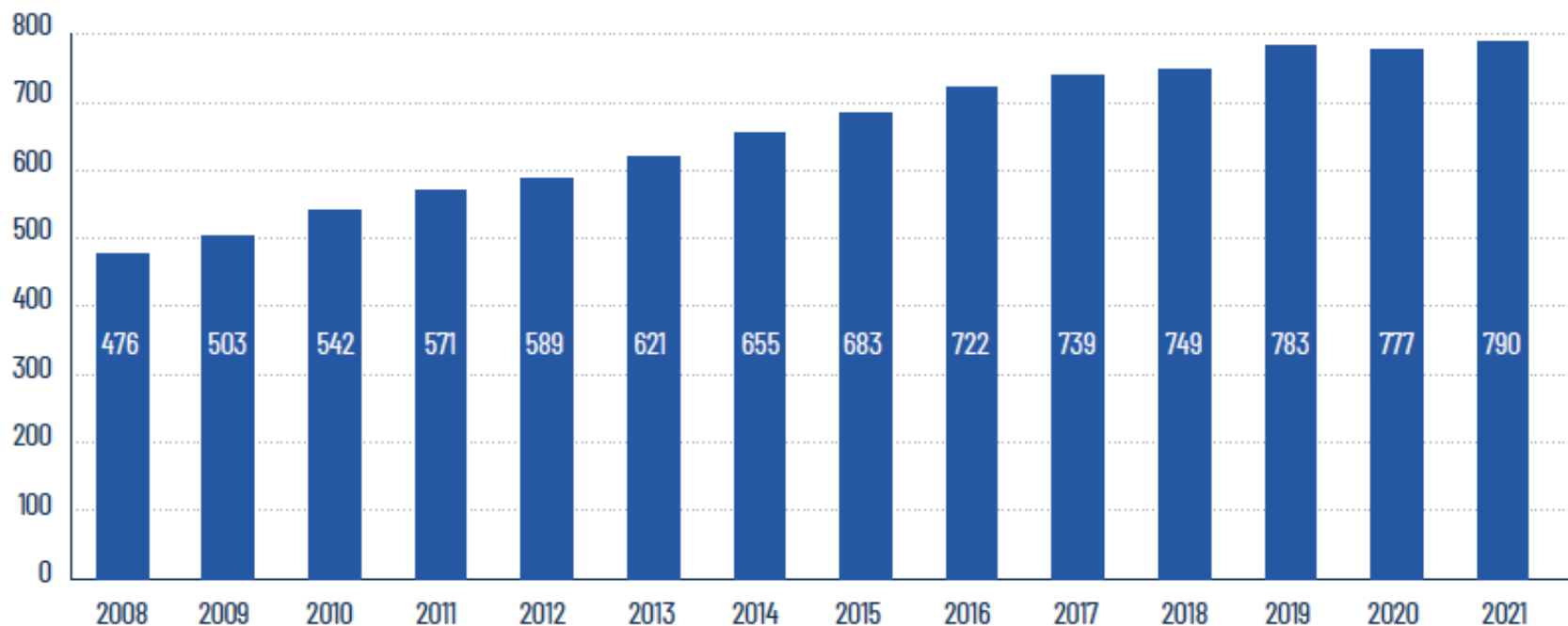


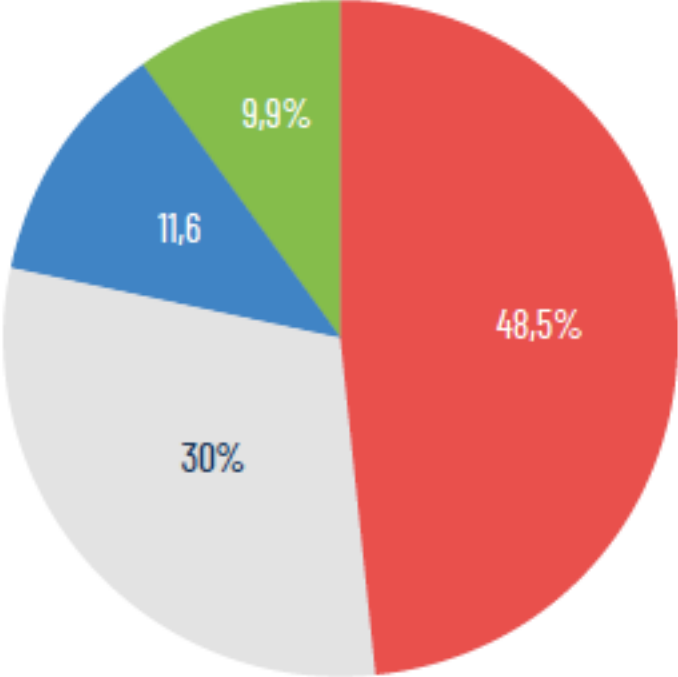
Tabella di sintesi dei principali Indicatori considerati, per tipologia di impresa

Anno 2020	Imprese biotecnologiche	Imprese dedicate alla R&S biotech	Imprese a capitale Italiano dedicate alla R&S biotech
Numero imprese	777	422	400
Fatturato	10.242.843	3.984.715	1.644.427
Investimenti in R&S intra-muros	1.810.989	531.328	279.003
Investimenti in R&S intra-muros biotech	602.177	507.566	267.231
Addetti biotech	13.277	6.522	4.434

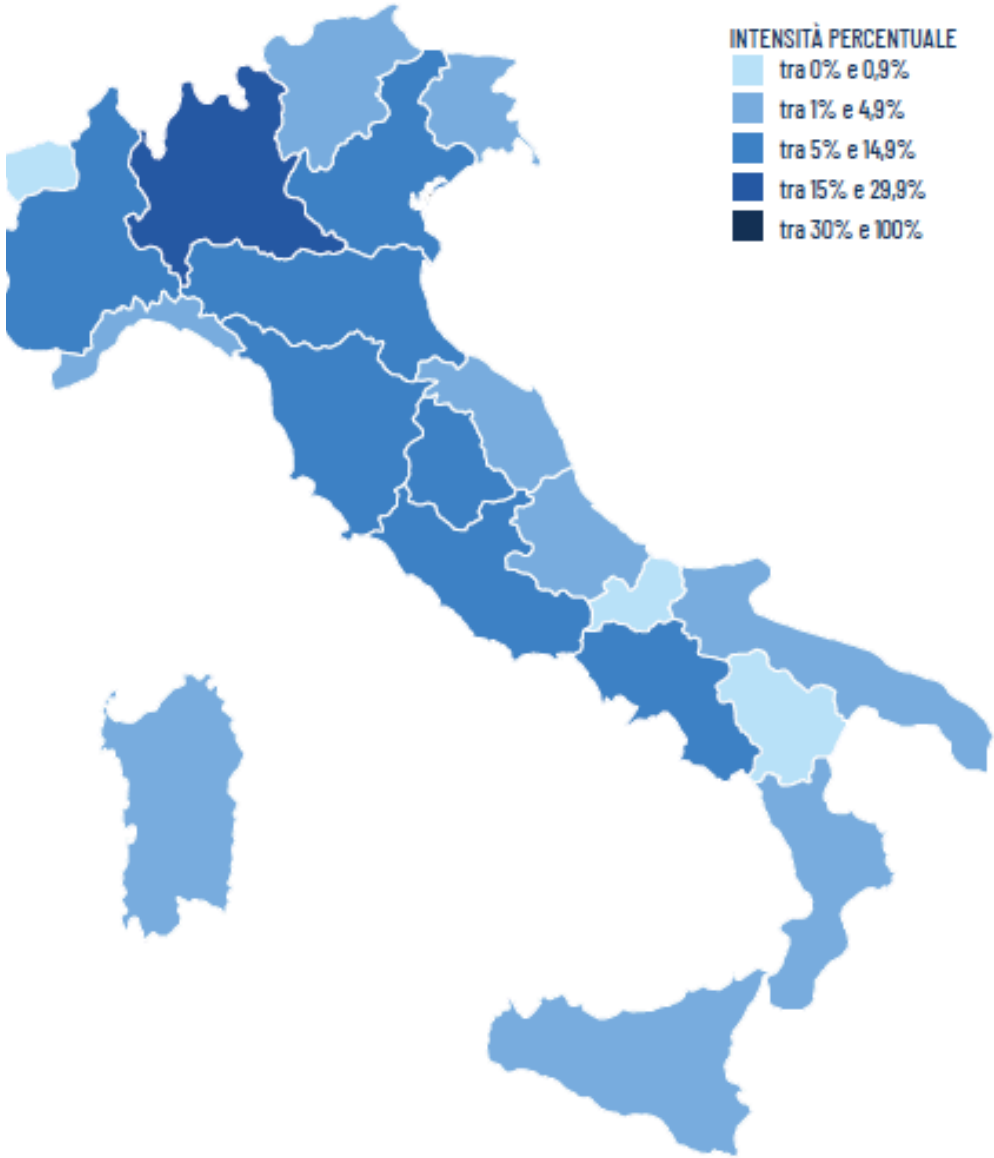
Andamento del numero di imprese biotecnologiche in Italia



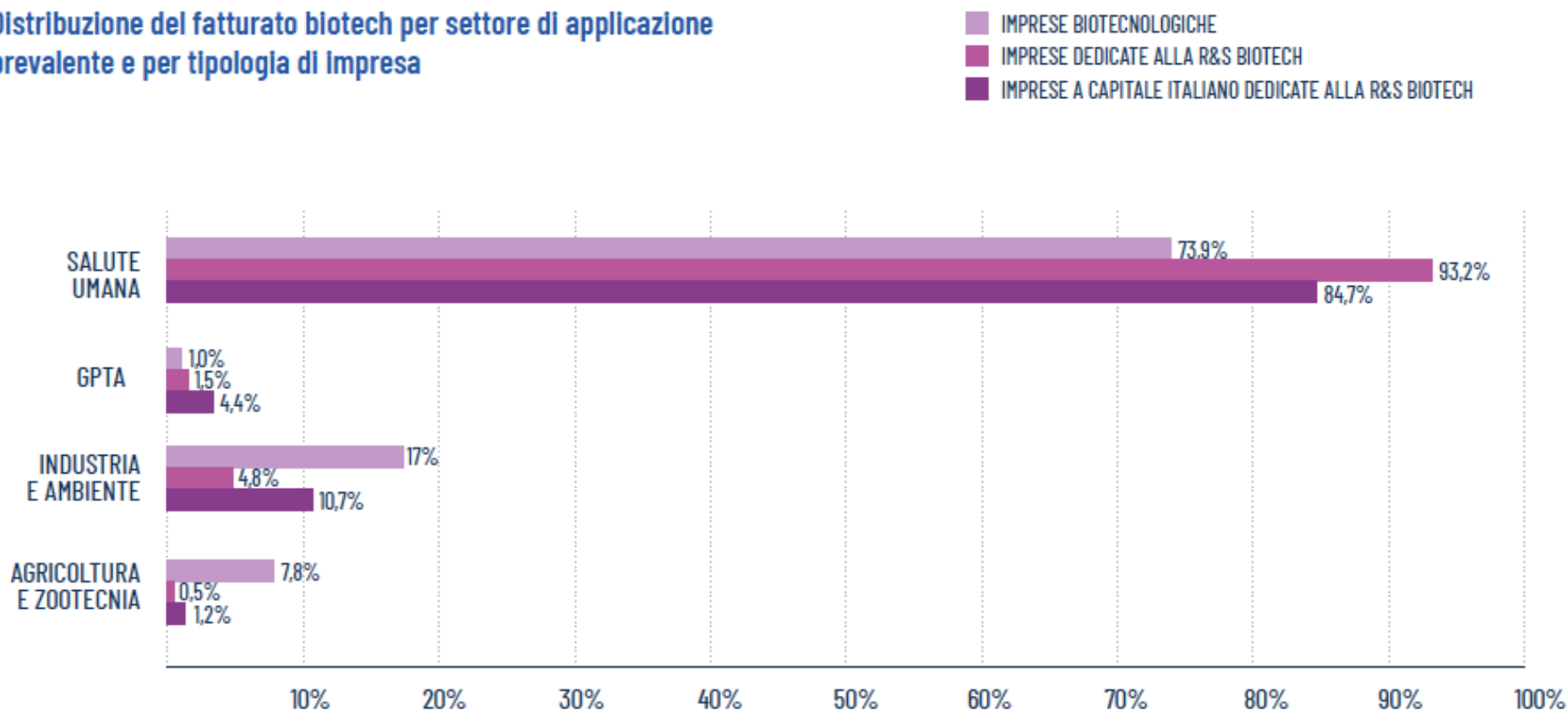
Distribuzione del numero di imprese, per settore di applicazione prevalente



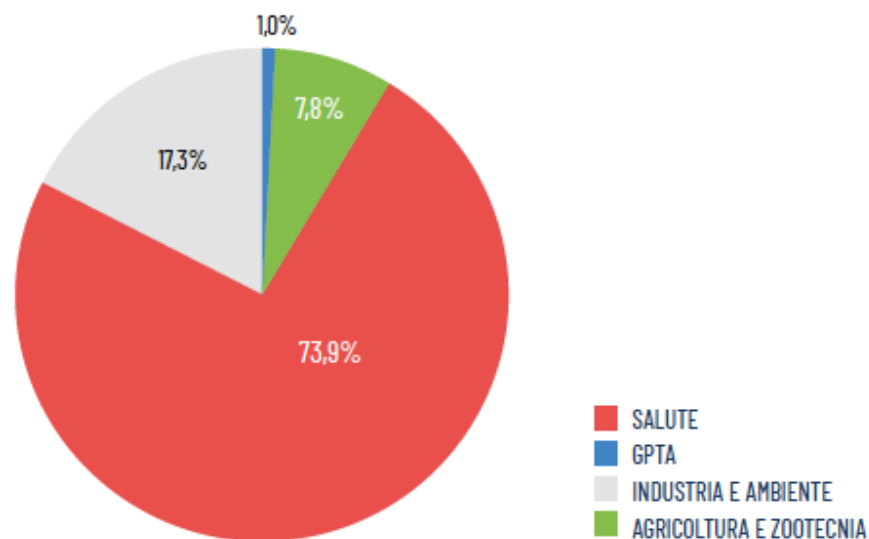
- SALUTE
- GPTA
- INDUSTRIA E AMBIENTE
- AGRICOLTURA E ZOOTECNIA



Distribuzione del fatturato biotech per settore di applicazione prevalente e per tipologia di impresa



Distribuzione percentuale del fatturato biotech totale, per settore di applicazione prevalente



TECNOLOGIE FARMACEUTICHE 4CFU

Carlotta Marianecchi

Definizione di medicinale, Caratteristiche di un prodotto di qualità: efficacia e sicurezza

FUI, PE

Eccipienti

FF

Vie di somministrazione

Polveri, triturazione, miscelazione, saggi FU

FF solide: capsule e compresse, saggi FU

FF semisolide, eccipienti, preparazione, saggi FU

Sistemi dispersi, stabilizzazione, tensioattivi

FF liquide, uso orale, parenterale, veicoli, isotonia

Sterilizzazione

Liofilizzazione

Esempi di formulazioni contenenti farmaci biotecnologici in commercio

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219

Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad

un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

(GU n. 142 del 21-6-2006- Suppl. Ordinario n.153)

1. Ai fini del presente decreto, valgono le seguenti definizioni:

a) prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «**medicinale**»:

1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando **un'azione farmacologica, immunologica o metabolica**, ovvero di stabilire una **diagnosi medica**;

b) sostanza: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

1) umana, come: il sangue umano e suoi derivati;

2) animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;

3) vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;

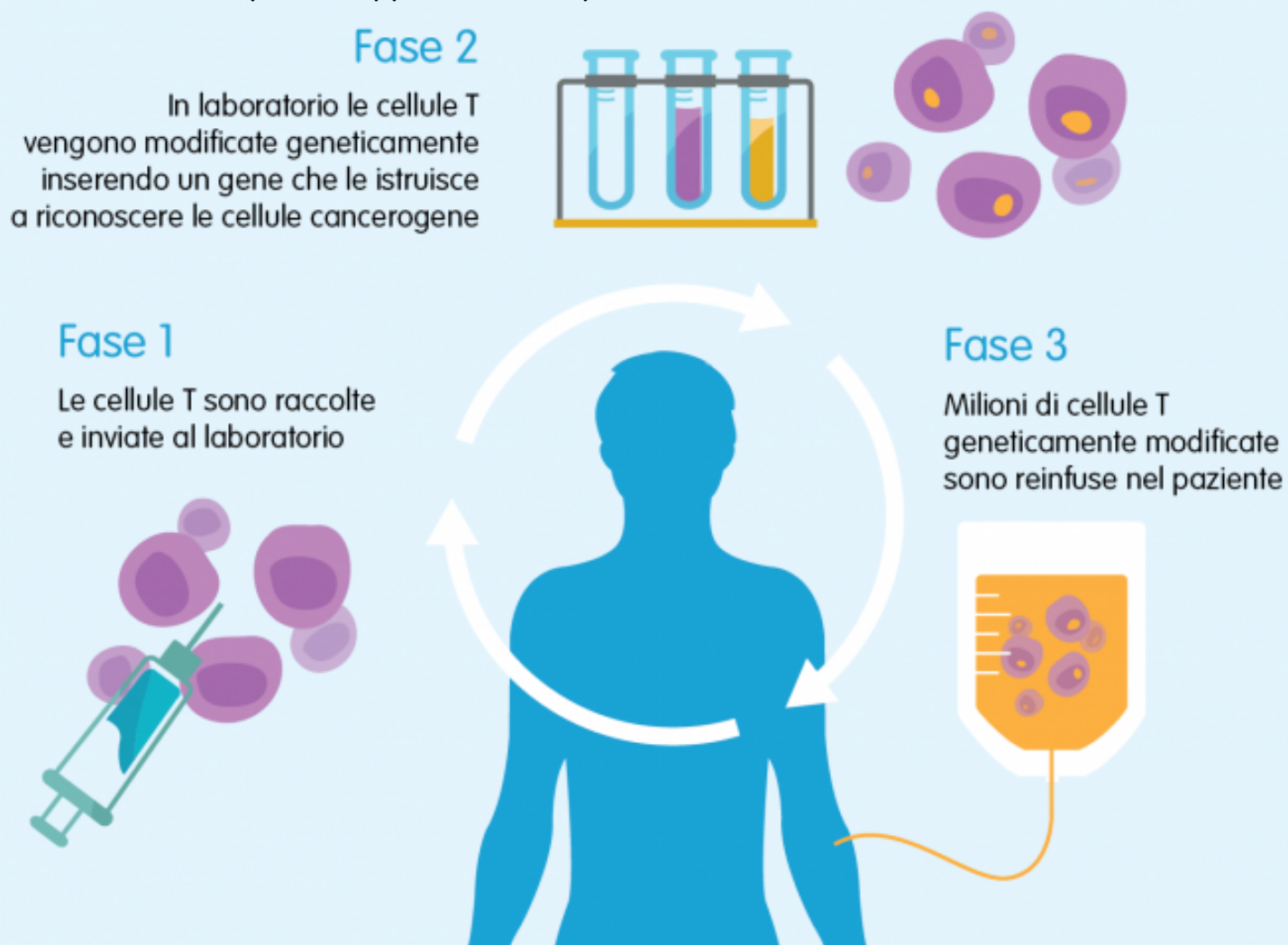
4) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

e le immunoglobuline di origine umana;

NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO

TERAPIA CON LE CELLULE CAR T

L'acronimo deriva dall'inglese *Chimeric Antigen Receptor T-cell* (cellule CAR T) che pur riferendosi letteralmente al nome delle cellule ingegnerizzate, descrive in realtà un complesso procedimento in cui alcune cellule del sistema immunitario vengono prelevate dal paziente, geneticamente modificate in laboratorio per poter riconoscere le cellule tumorali e poi reinfuse nello stesso paziente. Si tratta quindi di un nuovo e complesso approccio terapeutico contro la malattia.



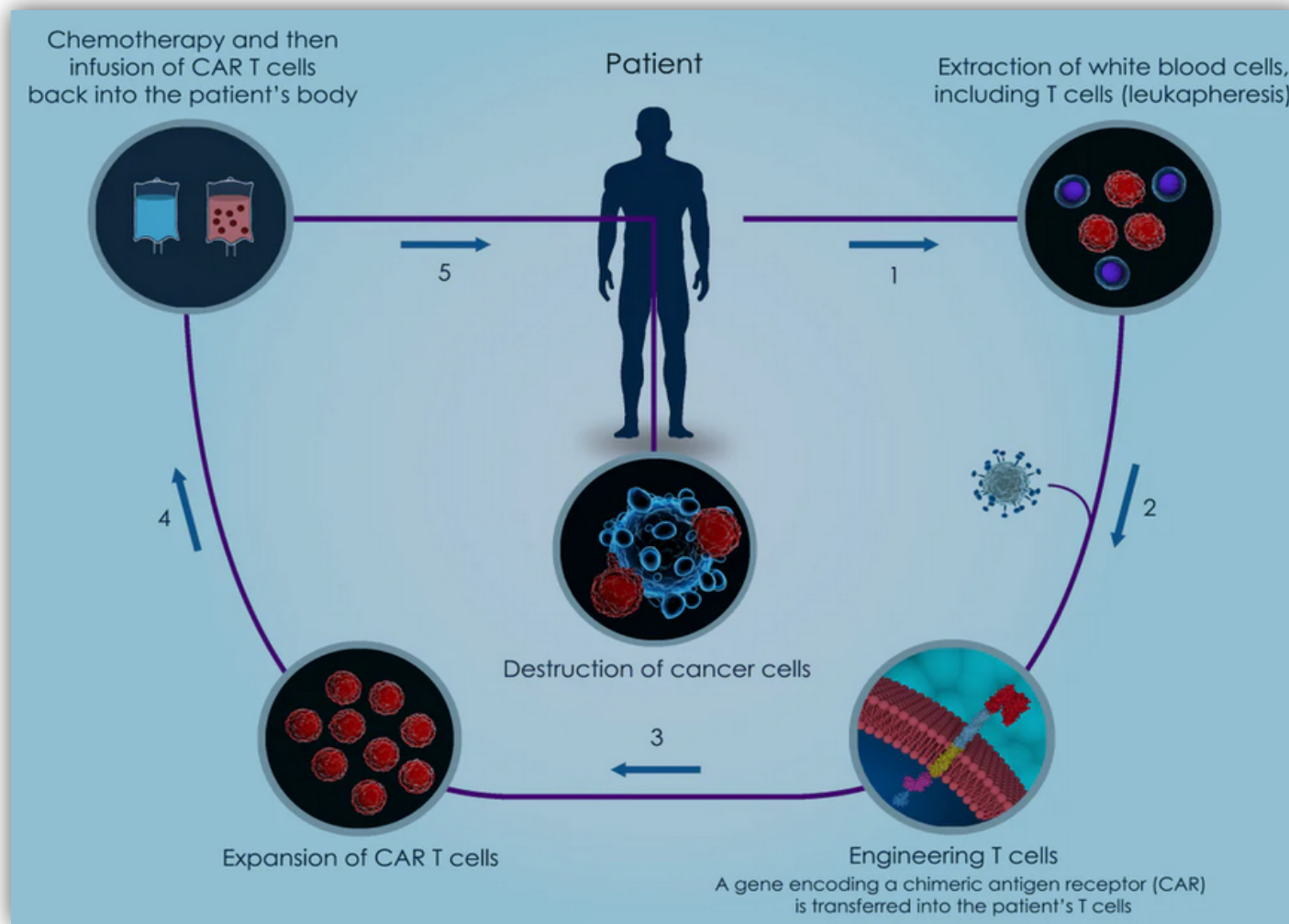
Naturalmente **non mancano le incognite sulla variabilità di questi prodotti e sulle conseguenti implicazioni in termini di efficacia e tossicità**. Un'altra sfida impegnativa, come ricorda la Rosebaum, consiste nell'identificare gli **antigeni specifici dei tumori solidi** evitando la distruzione del tessuto sano, soprattutto perché il microambiente tumorale può essere immunologicamente ostile all'introduzione di un CAR. Inoltre, la tossicità di questi trattamenti rimane notevole. Anche se per gestire la sindrome da rilascio della citochina, si ricorre sempre più spesso a farmaci specifici, come il tocilizumab, altri effetti tossici, quali l'edema cerebrale, sono ancora poco compresi e non semplici da gestire.

Inoltre, sempre più attuale, a fronte di questa "rivoluzione farmaceutica" in atto, è la questione che riguarda **l'elevato rischio economico degli investimenti, il costo dei trattamenti e la sostenibilità**. Le recenti autorizzazioni in Europa di prodotti di terapia genica (Glybera, per il deficit familiare di lipasi lipoproteica (LPLD), Strimvelis, per l'ADA-SCID e Zalmoxis per leucemie e altre neoplasie ematologiche ad alto rischio) confermano che i tempi sono maturi per adottare nuovi paradigmi in grado di promuovere e pagare le cure, garantendo al contempo la tenuta dei conti.

L'AIFA sta già applicando una serie di strumenti avanzati di **valutazione farmaco-economica delle terapie farmacologiche (HTA), di condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche (MEA) e di monitoraggio e rivalutazione costante dei profili rischio/beneficio e beneficio/prezzo dei medicinali** (Registri di Monitoraggio). Occorre, tuttavia, ripensare in un'ottica globale e integrata non solo i modelli di finanziamento delle terapie ma, più in generale, i sistemi sanitari e la gestione dei budget dedicati alla spesa per la salute.

I programmi di ricerca e sviluppo delle future terapie avanzate avranno un impatto straordinario sullo scenario futuro e sulle proiezioni di spesa sanitaria. Coinvolgendo aree terapeutiche molto diverse, queste terapie offrono infatti opzioni di trattamento per bisogni precedentemente non soddisfatti o anche per nuove popolazioni target, talvolta a elevata prevalenza (es. talassemia). L'effetto sulla spesa totale sanitaria sarà influenzato dalla rilevanza dei benefici che queste terapie saranno in grado di fornire. La sfida sarà ottenere il massimo valore per i pazienti, in termini di accesso alle cure e salute, mantenendo gli opportuni incentivi per l'innovazione futura e la sostenibilità dei sistemi sanitari.

OVERVIEW DEL PROCESSO DI MANIFATTURA



- Il processo di produzione prevede diversi passaggi che devono essere eseguiti secondo le leggi GMP in impianti autorizzati dall'ente regolatorio nazionale:

1. Prelievo
2. Ingegnerizzazione genetica
3. Espansione delle CAR-T
4. Linfodepurazione preventiva
5. Infusione

ITER DI APPROVAZIONE

Fine anni '80

Prima pubblicazione scientifica riguardante la combinazione chimerica di recettori ed anticorpi

2015
Avvio primi trial clinici con cellule CAR-T anti-CD19 di seconda generazione

2018
28 Agosto: EMA concede l'AIC alle terapie CAR-T Kymriah e Yescarta

2012

Prima paziente pediatrica, affetta da ALL, ad essere trattata con la terapia CAR-T anti CD-19 (USA)

2017

30 Agosto: FDA approva tisa-cel per ALL e DLBCL in base ai risultati dello studio di fase II JULIET

18 Ottobre: FDA approva axi-cel per DLBCL e PMBCL in base ai risultati dello studio di fase II ZUMA-1

2019

07 Agosto e 13 Novembre: AIFA approva la rimborsabilità in Italia di Kymriah per ALL e DLBCL e di Yescarta per DLBCL e PMBCL

AIFA E RIMBORSABILITA'

- In Italia, le CAR-T sono state approvate sulla base di una lunga contrattazione avvenuta con le aziende titolari, che ha portato a stabilire un prezzo e una politica di rimborso da parte del nostro Paese.
- Lo sbarco sul mercato di tali terapie avanzate (ATMP) ha richiesto una logica di rimborso completamente nuova (payment at results), dettata principalmente dai costi estremamente elevati di queste terapie. Questo modello permette di soppesare le incertezze degli effetti della terapia ed incorporarli nel sistema di una contrattualistica di accesso ad esse commisurata.

<i>Principio Attivo</i>	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel
ATC V livello	L01XX	L01XX
Specialità	Yescarta™	Kymriah®
Confezione	1 Sacca, 0.4-2x10 ⁸ cellule	1 Sacca, 1.2x10 ⁶ -6.0x10 ⁸ cellule
Prezzo al Pubblico	€ 539.680,80	€ 528.128
Prezzo Ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 327.000	€ 320.000
Dose raccomandata in RCP	1 infusione <i>una tantum</i>	1 infusione <i>una tantum</i>
Numero confezioni per la durata del trattamento	1 Confezione	1 Confezione
Costo per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, Iva esclusa (€)	€ 327.000	€ 320.000
Condizioni negoziali	Sconto confidenziale alle strutture del SSN e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) a 180, 270 e 365 giorni	Sconto confidenziale alle strutture del SSN per l'indicazione DLBCL e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) all'infusione, a 6 e a 12 mesi per entrambe le indicazioni.

- c) **medicinale immunologico**: ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. I vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare: gli agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva o un'immunità passiva e gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità. Gli allergeni sono medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante;
- d) **medicinale omeopatico**: ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze;
- e) **radiofarmaco**: qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario;
- f) **generatore di radionuclidi**: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;
- g) **kit**: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;
- h) **precursore di radionuclidi**: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;
- i) **medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani**: medicinali a base di componenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori della coagulazione

- i)* **medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale**: medicinale che risponde ai requisiti di cui all'articolo 21, comma 1;
- ll)* **medicinale di origine vegetale o fitoterapico**: ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;
- mm)* **sostanze vegetali**: tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì considerati sostanze vegetali taluni essudati non sottoposti ad un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);
- nn)* **preparazioni vegetali**: preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinture, estratti, olii essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati;
- oo)* **gas medicinale**: ogni medicinale costituito da una o più sostanze attive gassose miscelate o meno ad eccipienti gassosi;
- pp)* **AIFA**: Agenzia italiana del farmaco istituita dall'articolo 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326;

Art. 21. Registrazione basata sull'impiego tradizionale

1. Una procedura di registrazione semplificata, di seguito denominata: «**registrazione basata sull'impiego tradizionale**», si applica, ai fini dell'immissione in commercio, ai medicinali di origine vegetale che soddisfano tutti i seguenti criteri:

a) hanno esclusivamente indicazioni appropriate per i medicinali di origine vegetale tradizionali i quali, per la loro composizione ed il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere **utilizzati senza intervento del medico per la diagnosi o per la prescrizione o per la sorveglianza nel corso del trattamento**;

b) ne è prevista la somministrazione esclusivamente ad **un determinato dosaggio e schema posologico**;

c) sono preparazioni per **uso orale, esterno o inalatorio**;

d) sono stati oggetto di impiego tradizionale per un periodo conforme a quanto previsto dall'articolo 23, comma 1, lettera c);

e) dispongono di sufficienti dati di impiego tradizionale; in particolare, hanno dimostrato di non essere nocivi nelle condizioni d'uso indicate e i loro effetti farmacologici o la loro risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. In deroga al disposto dell'articolo 1, comma 1, lettera II), la **presenza nel medicinale di origine vegetale di vitamine o minerali**, per la sicurezza dei quali esistono prove ben documentate, non impedisce al prodotto di essere ammissibile alla registrazione ai sensi del comma 1, a condizione che l'azione delle vitamine o dei minerali sia secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali per quanto riguarda le indicazioni specifiche richieste.

3. Le disposizioni di cui al presente capo non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorità competenti ritengono che un medicinale di origine vegetale tradizionale soddisfa i criteri per l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 6 o per la registrazione in base all'articolo 16.

**DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006,
n. 219**

Titolo I DEFINIZIONI

[Art.1](#)

Titolo II CAMPO DI APPLICAZIONE

[Artt. 2-5](#)

Titolo III IMMISSIONE IN COMMERCIO

Capo I Autorizzazione all'immissione in commercio

[Artt. 6-15](#)

Capo II Norme speciali applicabili ai medicinali omeopatici

[Artt. 16-20](#)

Capo III Disposizioni speciali relative ai medicinali di origine vegetale tradizionali

[Artt. 21-28](#)

Capo IV Procedura per il rilascio dell'autorizzazione istruttoria

[Artt. 29-40](#)

Capo V Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata

[Artt. 41-49](#)

Titolo IV PRODUZIONE E IMPORTAZIONE

Capo I Autorizzazioni alla produzione e all'importazione

[Artt. 50-57](#)

Capo II Linee guida sulle norme di buona fabbricazione

[Artt. 58-72](#)

Titolo V ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

[Artt. 73-86](#)

Titolo VI CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA FORNITURA

[Artt. 87-98](#)

Titolo VII DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO DI MEDICINALI
[Artt. 99-112](#)

**DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006,
n. 219**

Titolo VIII PUBBLICITA'
[Artt. 113-128](#)

Titolo IX FARMACOVIGILANZA
[Artt. 129-134](#)

Titolo X DISPOSIZIONI SPECIALI SUI MEDICINALI DERIVATI DAL
SANGUE O DAL PLASMA UMANI E SUI MEDICINALI
IMMUNOLOGICI
[Artt. 135-140](#)

Titolo XI VIGILANZA E SANZIONI
[Artt. 141-150](#)

Titolo XII ULTERIORI DISPOSIZIONI
[Artt. 151-160](#)

Titolo XIII DISPOSIZIONI FINALI
[Artt. 158-160](#)

Allegato I

Allegato 2



Aifa è

- > **L'Agenzia**
- > [Mission](#)
- > [Vertici istituzionali](#)
- > [Organizzazione AIFA](#)
- > [Commissioni consultive e tecnico scientifiche](#)
- > [Osservatori](#)
- > [Segretariati e Comitati Consultivi](#)
- > [Gruppi di Lavoro](#)
- > [Amministrazione Trasparente](#)
- > [Open AIFA](#)
- > [Comitato Unico di Garanzia](#)
- > [Normativa di riferimento AIFA](#)

ABC del farmaco

- > [Cos'è un farmaco](#)
- ▼ [Dal laboratorio al cittadino](#)
 - [Come nasce un farmaco](#)
 - [La qualità delle sperimentazioni cliniche dei medicinali](#)
 - [L'autorizzazione all'immissione in commercio](#)
 - [Il prezzo dei farmaci](#)
- ▼ [Il buon uso](#)
 - [Il foglio illustrativo](#)
 - [La ricetta medica](#)

L'Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia.

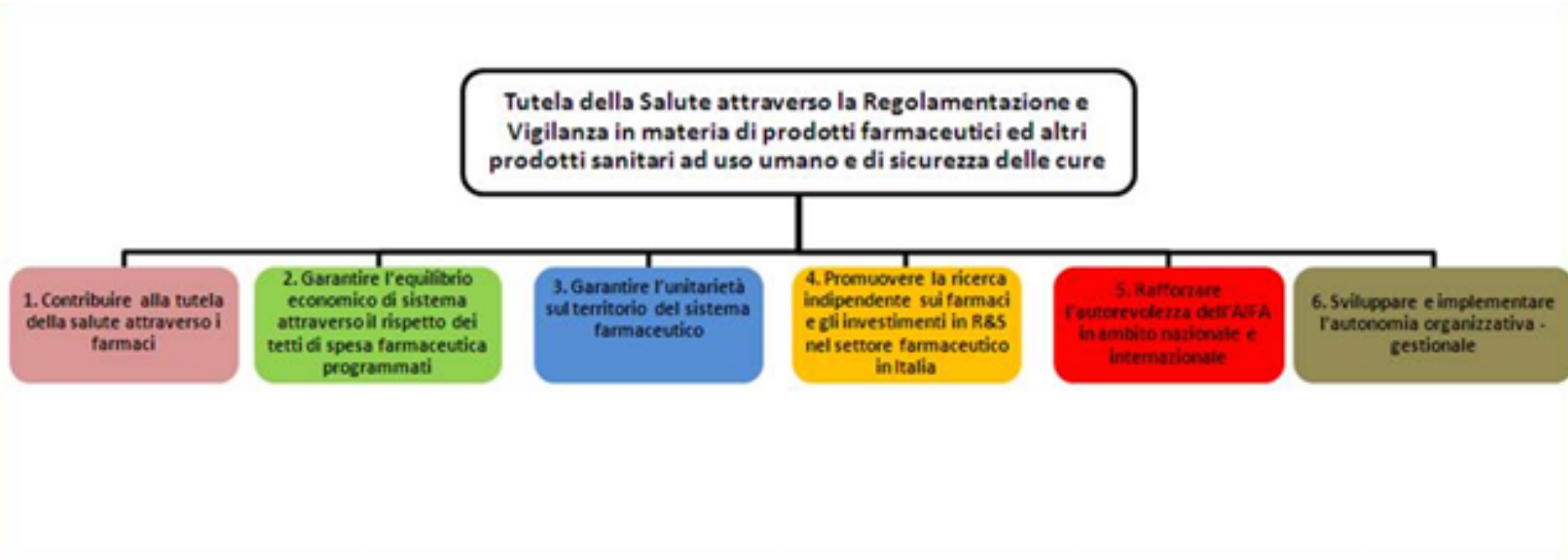
E' un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del [Ministero della Salute](#) e la vigilanza del Ministero della Salute e del [Ministero dell'Economia](#). Collabora con le Regioni, l'[Istituto Superiore di Sanità](#), gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

Nello specifico:

- garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute
- assicura la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni
- provvede al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica
- assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare
- rafforza i rapporti con le Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con gli altri organismi internazionali
- favorisce e premia gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività
- dialoga ed interagisce con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive
- promuove la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle best practices internazionali.

Piano di attività dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Mission dell'AIFA



IL MEDICINALE...

Raramente si somministrano principi attivi (API-Active Pharmaceutical Ingredient) da soli, come tali.

sinonimi: farmaco, attivo, molecola attiva [sostanza che possiede attività terapeutica, diagnostica o preventiva]

Praticamente si ricorre sempre all'impiego di forme di dosaggio [Dosage Forms]

sinonimi: forma farmaceutica, forma dose, formulazioni, preparazioni ...

Le forme di dosaggio possono essere sistemi molto semplici [es. soluzioni acquose del p.a.] oppure molto sofisticati [es. pompe osmotiche].

*Sono allestite avvalendosi di eccipienti [sostanze ausiliarie di formulazione] e materiali di confezionamento che non devono possedere attività farmacologica ma specifiche caratteristiche funzionali che favoriscano **a**] le operazioni di preparazione e **b**] la performance terapeutica del principio attivo*

Tutti i medicinali sono costituiti da principi attivi e da vari eccipienti.

Il **principio attivo** è il componente dei medicinali da cui dipende la sua azione curativa, il medicinale vero e proprio.

Gli **eccipienti** sono invece componenti inattivi del medicinale, privi di ogni azione farmacologica. Hanno la funzione di proteggere il principio attivo dagli agenti esterni che potrebbero danneggiarlo (il caldo, il freddo, l'umidità o altre sostanze chimiche), di aumentare il volume per consentire la preparazione di compresse o di qualsiasi altra forma farmaceutica di dimensioni accettabili, di rendere stabili soluzioni o sospensioni evitando la sedimentazione del principio attivo sul fondo dei contenitori e di facilitare l'assorbimento del principio attivo nell'organismo, di rendere il sapore dei medicinali più gradevole, ecc. ecc.

I medicinali possono distinguersi in:

1) Medicinali preparati in farmacia (preparati estemporanei);

2) Medicinali di origine industriale: ovvero medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, che hanno una propria denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, cioè del responsabile della commercializzazione del medicinale.

I medicinali possono distinguersi in:

1. Medicinali **preparati in farmacia** (galenici);
2. Medicinali **di origine industriale**: ovvero medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, che hanno una propria denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, cioè del responsabile della commercializzazione del medicinale.

Medicinali preparati in farmacia (galenici)

I medicinali allestiti in farmacia si possono distinguere in:

- **formule magistrali** se preparati in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente;
- **formule officinali** se preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia. In relazione al tipo di sostanze presenti nella formulazione, le formule officinali - così come i medicinali di origine industriale - possono essere dispensate: senza ricetta medica, con ricetta medica ripetibile, non ripetibile, speciale.

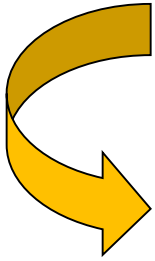
Il farmacista che intenda allestire nella propria farmacia galenici magistrali o officinali deve attenersi a quanto previsto nelle Norme di Buona Preparazione (N.B.P.) dei medicamenti in farmacia. Infatti l'allestimento deve avvenire attraverso procedure ben definite, che escludano possibilità di errore e che assicurano il possesso dei necessari requisiti di garanzia e omogeneità. Il prezzo delle preparazioni magistrali è calcolato secondo le norme contenute nella Tariffa Nazionale dei Medicinali (TN). Nel caso che una sostanza non sia

AIC

Nessun medicinale può essere immessa in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dall' AIFA o autorizzazione comunitaria a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 6, c.1, DLvo n. 219/06

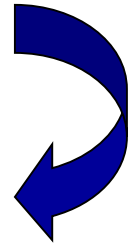
MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE



con AIC

- nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune,
- denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'AIC

***Art.1, punto v,
DLvo n. 219/06***



senza AIC

- medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo (art. 3);
- medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità (art. 5)

DLvo n. 219/06

MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE

senza AIC:

- prodotti intermedi destinati a ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato,
- medicinali destinati all'esportazione,
- spediti su richiesta del medico, secondo modalità da stabilirsi con decreto del Ministero della sanità (art.158, c.6)
- personalmente portati dal viaggiatore all'ingresso del territorio nazionale purchè destinati a un trattamento terapeutico non superiore a 30 giorni (art. 158, comma 8)

AIC: Autorizzazione all' Immissione in Commercio

Art. 6. Estensione ed effetti dell'autorizzazione

1. Nessun medicinale puo' essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n.726/2004.
2. Quando per un medicinale e' stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, **ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonche' le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.**

Per ottenere l' AIC:

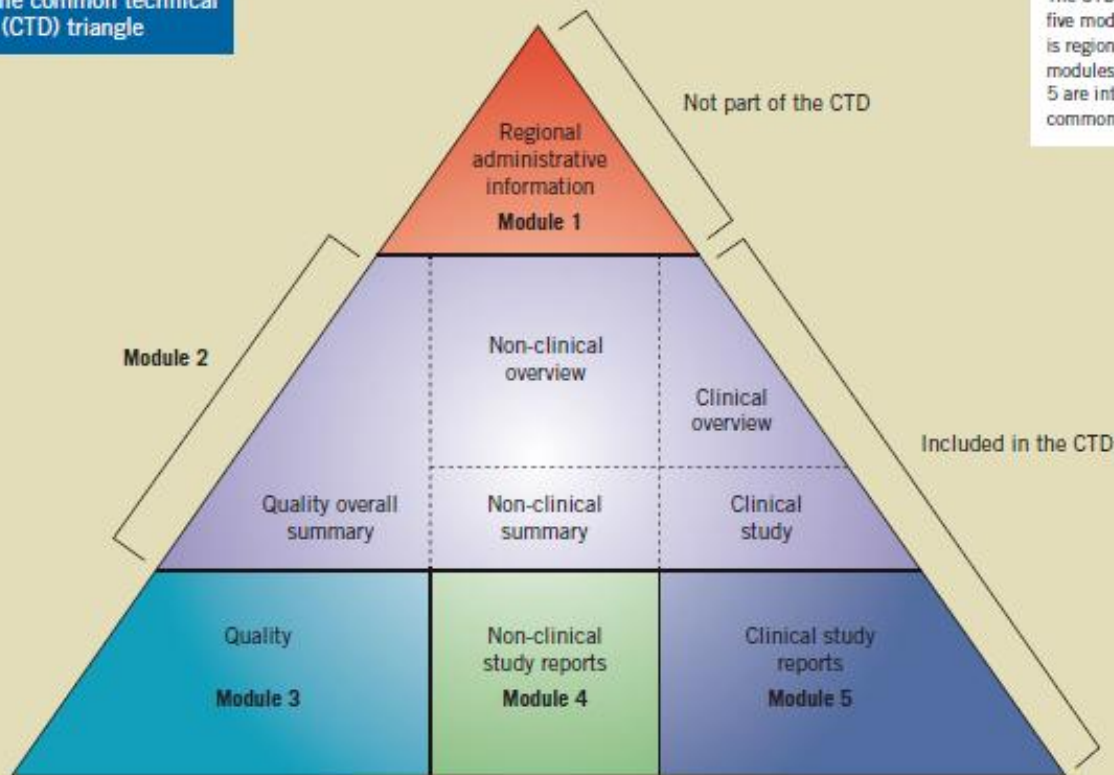
- ❖ Diversi procedimenti
- ❖ Diversi dossier

PROCEDURE AIC

- ❖ **CENTRALIZZATA**: valevole in tutti gli Stati membri, viene rilasciata dall' EMA, obbligatoria per alcune classi di medicinali
- ❖ **MUTUO RICONOSCIMENTO**: a partire dalla registrazione già effettuata in uno Stato membro
- ❖ **DECENTRATA**: qualora si intenda registrare in più di uno Stato membro contemporaneamente
- ❖ **NAZIONALE**: medicinale che non si intende registrare al di fuori del contesto nazionale; rilasciata dall' AIFA

DOSSIER O COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD)

Figure 2: The common technical document (CTD) triangle



DOMANDA AIC- TIPI DI APPLICAZIONI

COMPLETA

Nuove sostanze

SEMPLIFICATA/ ABBREVIATA (studi preclinici e clinici non richiesti)

Equivalenti

Impiego medico ben consolidato

Co-marketing

Medicinali omeopatici

Medicinali vegetali tradizionali

IBRIDA

Medicinali con sostanze attive già in medicinali autorizzati, ma ancora non usate in associazione

Medicinali non generici, non bioequivalenti, con cambiamenti di dose e forma farmaceutica, delle indicazioni terapeutiche, della via di somministrazione



Base legale

Article 8

Dossier completo

Article 10

“The applicant shall not be required to provide the results of toxicological and pharmacological tests or the results of clinical trials if he can demonstrate that the product is a generic of a MP

”

Dossier “abridged”: le varie tipologie di domanda abbreviata sono definite dall’art. 10 della Direttiva 2001/83 e aggiornamenti.

- 10(1): generico puro
- 10(3): domanda ibrida (indicazioni differenti, diversa forma farmaceutica, prodotti topici ad azione locale)
- 10.a: domanda bibliografica
- 10.b: combinazione fissa di principi attivi noti

BIOEQUIVALENZA

La prima definizione di "farmaci intercambiabili" fu proposta dall' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1993 e l'anno successivo la Biointernational Conference propose la definizione seguente: "due medicinali sono bioequivalenti quando i loro profili di concentrazione rispetto al tempo, ottenuti dalla stessa dose molare, sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze clinicamente rilevanti sugli effetti terapeutici e collaterali."

La BIOEQUIVALENZA non è una proprietà transitiva: se il prodotto A è bioequivalente al prodotto B e il prodotto C è bioequivalente di B non si può affermare che i prodotti A e C sono tra loro equivalenti in quanto esistono delle tolleranze nelle differenze fra prodotti a confronto.

BIOEQUIVALENZA

1994 Biointernational Conference:

" due prodotti sono **EQUIVALENTI FARMACEUTICI** se contengono la **stessa quantità di principio attivo**, hanno la **stessa forma farmaceutica** (anche con eccipienti diversi), posseggono standard di qualità identici o comparabili e sono introdotti nell'organismo attraverso la **stessa via di somministrazione.**"

2001 dal Comitato tecnico dell'EMA, due medicinali sono definiti equivalenti se **sia l'intervallo di confidenza (CI) al 90% relativo al rapporto tra le rispettive AUC sia l'intervallo di confidenza (CI) al 90% relativo al rapporto tra le rispettive C_{max} , sono compresi tra 0,80 e 1,25.**

Quindi tra 0,8 e 1.25 se si considera la media dei rapporti tra AUC (o C_{max}) o nell'intervallo +/- 20% se si fa riferimento alla differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione standard.

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Studi di bioequivalenza

Uno studio di bioequivalenza è in sostanza una dimostrazione surrogata di efficacia clinica, basata sul concetto che uguali livelli di farmaco nell'organismo produrranno uguali risposte terapeutiche.

I test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili non superino un certo *range* di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Tale intervallo è fissato per convenzione internazionale nel range 0,80-1,25 se si considera la media dei rapporti tra le AUC (o C_{\max}) o nel range $\pm 20\%$

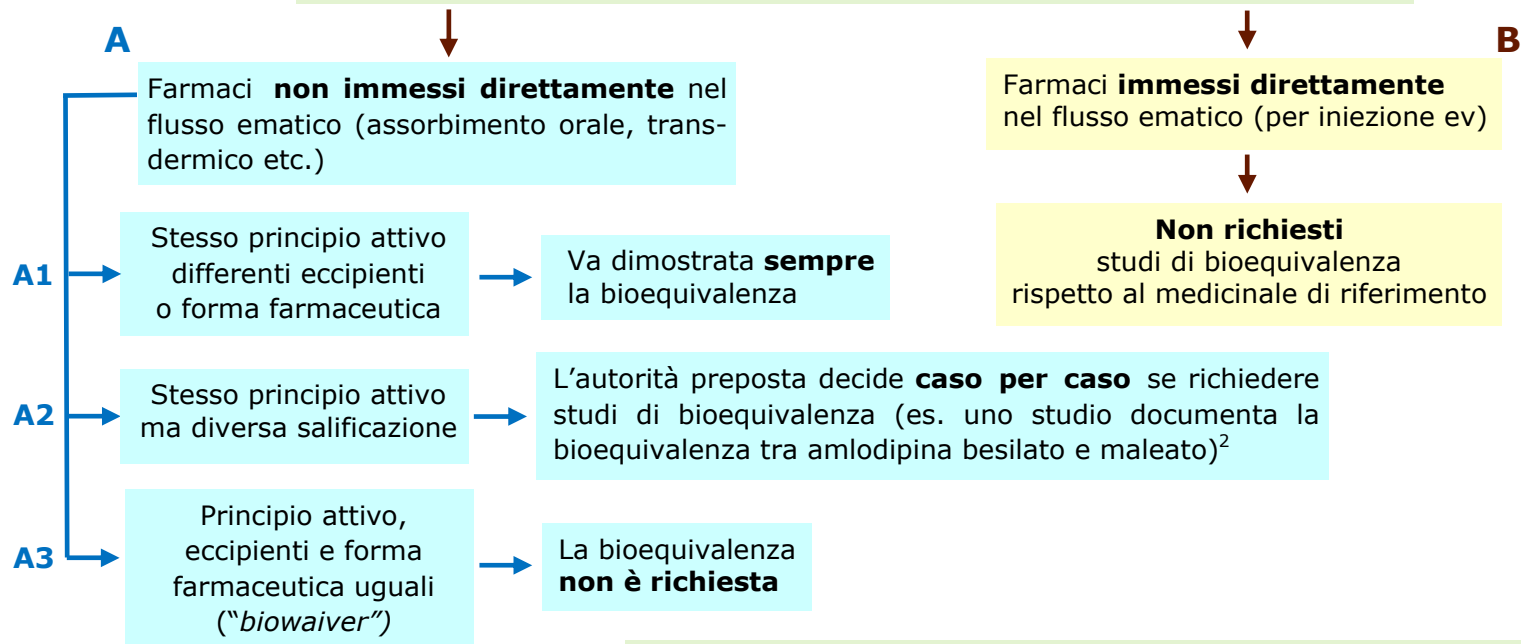


Richiesta AIC

Verifiche sulla qualità: (obbligatorie per tutti i farmaci)

- del **farmaco**: purezza, qualità, identità e potenza
- dell'**azienda** (produttrice e/o importatrice): adesione ai criteri delle Buone Pratiche di Produzione (Good Manufacturing Practice = GMP).

Gli Enti Regolatori coordinano e gestiscono le ispezioni di verifica della conformità alle GMP di produttori e importatori di materie prime farmacologicamente attive.



...e dopo l'immissione in commercio...

Come avviene per tutti i medicinali, anche per i generici, la sicurezza continua a essere monitorata.

Ogni Azienda Farmaceutica è tenuta a monitorare la sicurezza dei suoi prodotti e le autorità ad ispezionare i sistemi di monitoraggio.

Figura 1. Iter autorizzativo schematico per l'immissione in commercio di farmaci generici.

I farmaci biosimilari

Una delle novità terapeutiche più importanti degli ultimi anni è rappresentata dai farmaci biotecnologici, o biotech, tra i quali ricordiamo l'eritropoietina, l'ormone della crescita umano, l'interferone e l'insulina ricombinante.

Una medicina biosimilare è un farmaco simile al medicinale biotecnologico che è già in commercio e a cui è scaduto il brevetto. Il principio attivo del biosimilare è **simile**, ma non uguale alla molecola di riferimento, quindi non ne è la copia esatta. A differenza del generico, il biosimilare deve essere sottoposto a diversi test chimici, tossicologici e clinici prima di poter essere messo in commercio. In alcuni Paesi europei questi farmaci si stanno già affermando e rappresentano una notevole occasione di risparmio per i sistemi sanitari. Produrli non è facile: al contrario dei principi attivi che vengono sintetizzati con metodi chimici, i farmaci biotech sono di solito proteine altamente complesse che crescono in sistemi viventi, alcune delle quali costituite da numerosi componenti.

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

Farmaci EQUIVALENTI vs BIOSIMILARI

Farmaco Equivalente

1. Derivati da un processo di sintesi chimica
2. Molecola identica all'originator
3. Molecole più piccole e facili da caratterizzare
4. Necessari dati completi sulla qualità farmaceutica
5. Sviluppo basato su dati di bioequivalenza (studi di bioequivalenza farmacocinetica)
6. Tutte le indicazioni approvate per l'originator possono essere concesse sulla base della dimostrata bioequivalenza, senza la necessità di ulteriori dati clinici

ORIGINATOR



Farmaco di Sintesi

Farmaco Biologico

Farmaco Equivalente



Farmaco Biosimilare



Farmaco BioSimilare

1. Derivati da una fonte biologica
2. Esiste una variabilità biologica naturale rispetto al farmaco biologico di riferimento
3. Molecole più grandi, strutturalmente più complesse, che richiedono tecnologie multiple per la loro caratterizzazione
4. Necessari dati completi sulla qualità farmaceutica e studi di qualità aggiuntivi che confrontano la struttura e l'attività biologica del biosimilare con il farmaco di riferimento
5. Sviluppo basato sulla dimostrazione della biosimilarità utilizzando studi di farmacocinetica, farmacodinamica sicurezza ed efficacia
6. L'efficacia e la sicurezza devono essere giustificati in ogni indicazione tuttavia è possibile l'estrapolazione dei dati ad altre indicazioni dopo dimostrazione della biosimilarità se sono disponibili prove riguardano tutti gli aspetti specifici di ciascuna indicazione.




Processo autorizzativo dei biosimilari

L'autorizzazione viene rilasciata dall'EMA dopo valutazione scientifica su efficacia, qualità e sicurezza del medicinale

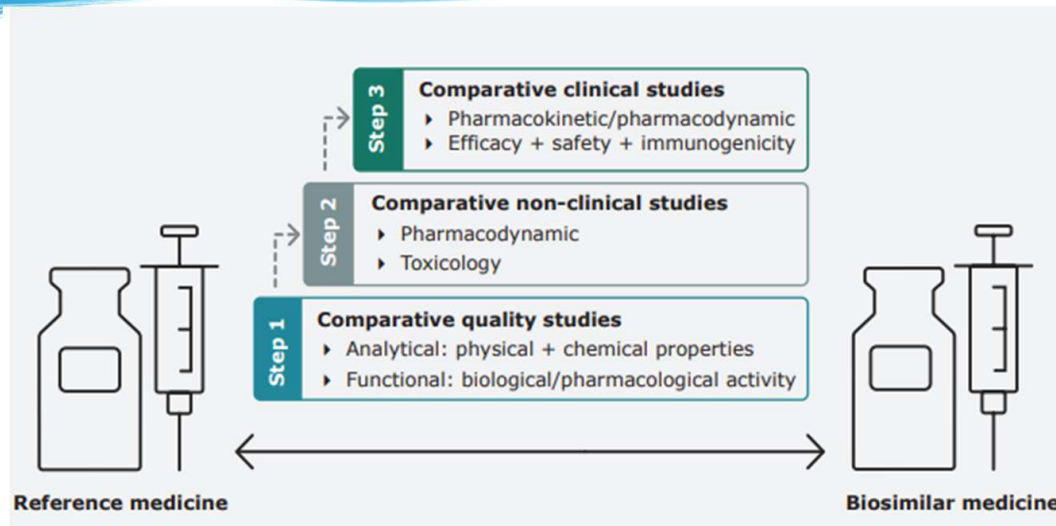
La normativa definisce gli studi di confronto che devono essere condotti:

- ✓ per dimostrare che il medicinale biosimilare è **simile e pari** per sicurezza ed efficacia al medicinale biologico di riferimento (*Dir. 2003/63/EC, Ann. I, P. II*) nonostante la naturale variabilità intrinseca di ogni farmaco biologico
- ✓ per dimostrare che **non sono presenti differenze significative** tra biosimilare e prodotto di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia
- ✓ per garantire qualità e omogeneità del **prodotto** e del **processo produttivo**

Processo autorizzativo

- Al fine di ottenere l'AIC di un biosimilare, l'azienda produttrice è tenuta a dimostrare l'elevata similarità del biosimilare rispetto al prodotto di riferimento attraverso un processo definito
 - E' necessaria la presentazione di un dossier completo ed esaustivo
 - ✓ con i risultati di caratterizzazione del prodotto
 - ✓ con i risultati dei test-preclinici
 - ✓ con i risultati del trial clinici
 - A differenza dei farmaci generici **non è sufficiente** presentare solamente i risultati di bioequivalenza
- 
- Devono essere forniti i risultati dei test pre-clinici appropriati e dei trial clinici.
 - La tipologia e la quantità di informazioni supplementari da fornire deve aderire a quanto riportato nell'allegato tecnico della Direttiva Europea e nelle relative Linee Guida (e.g. *Directive 2004/27/EC, Art. 10(4)*)

L'esercizio di comparabilità



L'esercizio di comparabilità è una procedura di confronto graduale (stepwise) che inizia dagli studi di qualità, procede con quelli preclinici di PK e PD e prosegue con i trial di efficacia clinica e di sicurezza.

Il concetto chiave è "**similarity throughout**" che stabilisce che il prodotto test (quando usato come prodotto terapeutico) non deve presentare alcuna differenza clinica significativa rispetto al prodotto *reference*

Qualità → Non clinica → Efficacia Clinica → Sicurezza Clinica (inclusa la immunogenicità)



Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari



CTD	Completo	Generici	Biosimilari	Ibrida	Uso medico ben noto	Associazioni fisse	Consenso informato
Modulo 1	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative
Modulo 2	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti
Modulo 3	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	lettera d'accesso
Modulo 4	studi preclinici	bioequivalenza	esercizio di comparabilità	valutato caso per caso	bibliografico	studi preclinici solo sull'associazione	lettera d'accesso
Modulo 5	studi clinici	bioequivalenza	esercizio di comparabilità	valutato caso per caso	bibliografico	studi clinici solo sull'associazione	lettera d'accesso
Fonti normative	Art. 8 (3), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (1), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (4), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (3), Dir. 2001/83/CE	Art. 10a, Dir. 2001/83/CE	Art. 10b, Dir. 2001/83/CE	Art. 10c, Dir. 2001/83/CE

FARMACI DA BANCO O.T.C.

- Specialità destinate alla medicazione di disturbi minori, che incidono transitoriamente sullo stato ottimale di salute.
- Devono contenere farmaci largamente sperimentati per almeno 5 anni dalla loro comparsa sul mercato.
- Sono indicati per disturbi di lieve entità, conosciuti dal paziente stesso.
- Sono escluse le vie di somministrazione come la via parenterale e l'aerosol.

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI

DAL PUNTO DI VISTA AMMINISTRATIVO

- 1) ECONOMIA (PREZZO)
- 2) MODALITA' DI PRODUZIONE
(AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE)
- 3) MODALITA' DI COMMERCIALIZZAZIONE
(AUTORIZZAZIONE IMMISSIONE COMMERCIO A.I.C.)

DAL PUNTO DI VISTA NORMATIVO

- 1) REGIME LEGALE DI DISPENSAZIONE
(RICETTA)
- 2) PRESCRIVIBILITA' NELL'AMBITO DEL
S.S.N.
- 3) CATEGORIA TERAPEUTICA

ASPETTO AMMINISTRATIVO

Preparati

PREPARATI
IN FARMACIA

1) ~~GALENICI ESTEMP.~~ MAGISTRALI
OFFICINALI

2) ~~GALENICI MULTIPLI~~ secondo FU

3) ~~GALENICI OSPEDALIERI~~

SPECIALITA'
GENERICI

PRODOTTI
DALL'INDUSTRIA

Preparati industriali

~~SPECIALITA' MEDICINALI~~
A.P. - A.I.C.

prezzo : delibere CIPE

GALENICI PRECONFEZIONATI

A.P. - A.I.C.(procedure
semplif. se in F.U. o se simili
ad altre in commercio
prezzo: delibere CIPE

REQUISITI DI UN MEDICINALE:

QUALITA'

SICUREZZA

**EFFICACIA
TERAPEUTICA**

PREZZI DEI MEDICINALI

AMMINISTRATO

Preparati

GALENICI ESTEMPORANEI

AUTOREGOLAMENTATO

Preparati

GALENICI MULTIPLI

SORVEGLIATO

MED.Industr. PRESCR.
IN S.S.N.

LIBERO

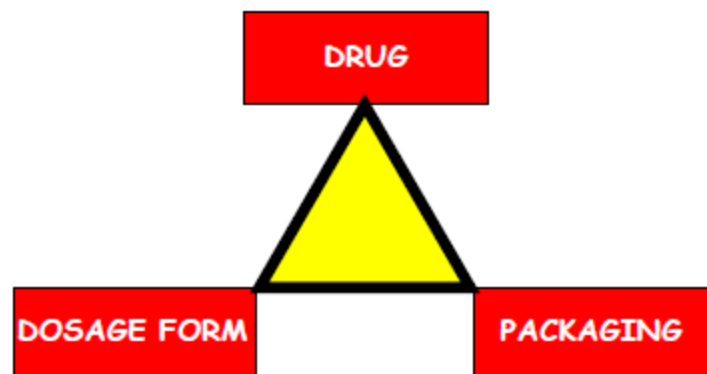
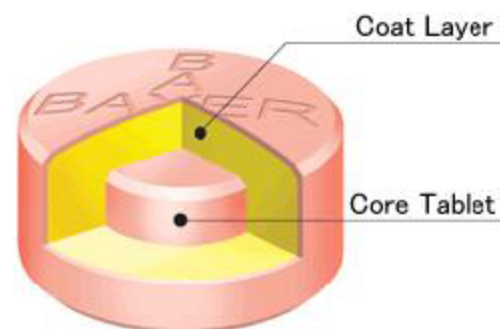
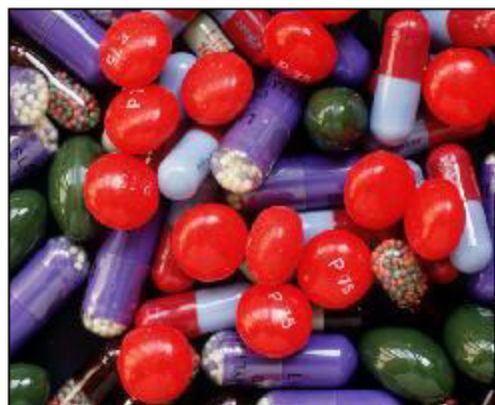


OTC

MED. NON PRESCRIV. IN S.S.N.

SPEC. MED. USO VETERINARIO

SPEC. MED. USO ODONTOIATR.



Sono allestite avvalendosi di eccipienti [sostanze ausiliarie di formulazione] e materiali di confezionamento che non devono possedere attività farmacologica ma specifiche caratteristiche funzionali che favoriscano a] le operazioni di preparazione e b] la performance terapeutica del principio attivo

Il prodotto farmaceutico ideale dovrebbe:

a] essere in grado di produrre un desiderato specifico effetto

b] essere somministrato attraverso la via piu' accettata alle minime dosi e frequenza possibili

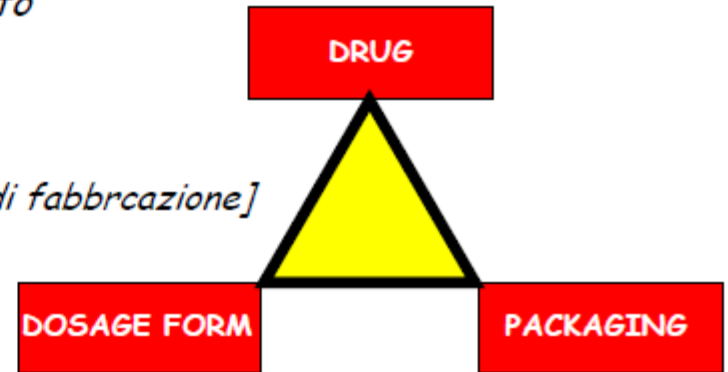
c] dar luogo ad insorgenza e durata ottimali dell'effetto

d] minimizzare eventuali effetti collaterali

e] essere facile da produrre ed economico [bassi costi di fabbricazione]

f] essere elegante dal punto di vista farmaceutico

g] garantire stabilita' chimica, fisica, microbiologica e di prestazione biofarmaceutica per l'intero periodo di validita'



Requisiti fondamentali di un medicinale:

QUALITA'
SICUREZZA
EFFICACIA

Ed inoltre:

SOSTENIBILITA' ECONOMICA

Per i medicinali di origine industriale i **requisiti fondamentali** sono assicurati mediante:

Autorizzazione alla produzione (AP)


Qualità

Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)


Qualità, sicurezza ed efficacia

UN MEDICINALE DEVE RISPONDERE A REQUISITI DI

QUALITA'

SICUREZZA

EFFICACIA

CONOSCENZA DEI PROBLEMI FORMULATIVI E
PREPARATIVI

VALUTAZIONE CRITICA

OPERARE SECONDO NBP (F.U. ~~XII~~Ed.)

REQUISITI DI UN PRODOTTO DI QUALITA'

- STABILITA' CHIMICA E FISICA
- UNIFORMITA' DI DOSE
- ADESIONE DA PARTE DEL PAZIENTE
- OPPORTUNO CONFEZIONAMENTO
- PERSONALIZZAZIONE

UNIFORMITA' DI CONTENUTO PER SINGOLA DOSE

(SUDDIVISIONE A VOLUME)

UNIFORMITA' DI PESO

OMOGENEITA' DELLA MISCELA

SCORREVOLEZZA

TRITURAZIONE MISCELAZIONE

SCORREVOLEZZA

INFLUENZATA DA:

- forma e dimensione delle particelle
- forze elettrostatiche
- umidità adsorbita
- forze di adesione e di coesione
- ANGOLO DI RIPOSO
- VELOCITA' DI FLUSSO

MISCELAZIONE

INFLUENZATA DA:

- dimensioni delle particelle
- forma delle particelle

Formulazione

obiettivo: preparati che devono rispondere a requisiti di



EFFICACIA



SICUREZZA



qualità



"Performance" biofarmaceutica

INDUSTRIA



pienamente valutabile solo con sperimentazione *in vivo*



garantita dalla riproducibilità dei lotti (*procedure di convalida*)



richiesta attività analitica di controllo

(*uniformità di peso, uniformità di contenuto, tempo di disgregazione e/o di dissoluzione secondo Farmacopea*)

FARMACIA

?

SVILUPPO DI UN PRODOTTO FARMACEUTICO

- **RICERCA:** sintesi; studi preliminari di farmacologia
- **PRESVILUPPO:** studi di preformulazione; farmacologia; farmacocinetica; tossicità; primi studi clinici
- **SVILUPPO:** studi di formulazione; tossicologia; studi clinici
- **MARKETING**

Il processo di Ricerca e Sviluppo Farmaceutico

Discovery

- Identificazione e caratterizzazione target biologico
- Attività e selettività
- Sintesi chimica
- "Pharma profiling"

Sviluppo

PRECLINICO

- Sintesi
- Analisi
- Formulazione
- Stabilità
- Sicurezza e PK

CLINICO

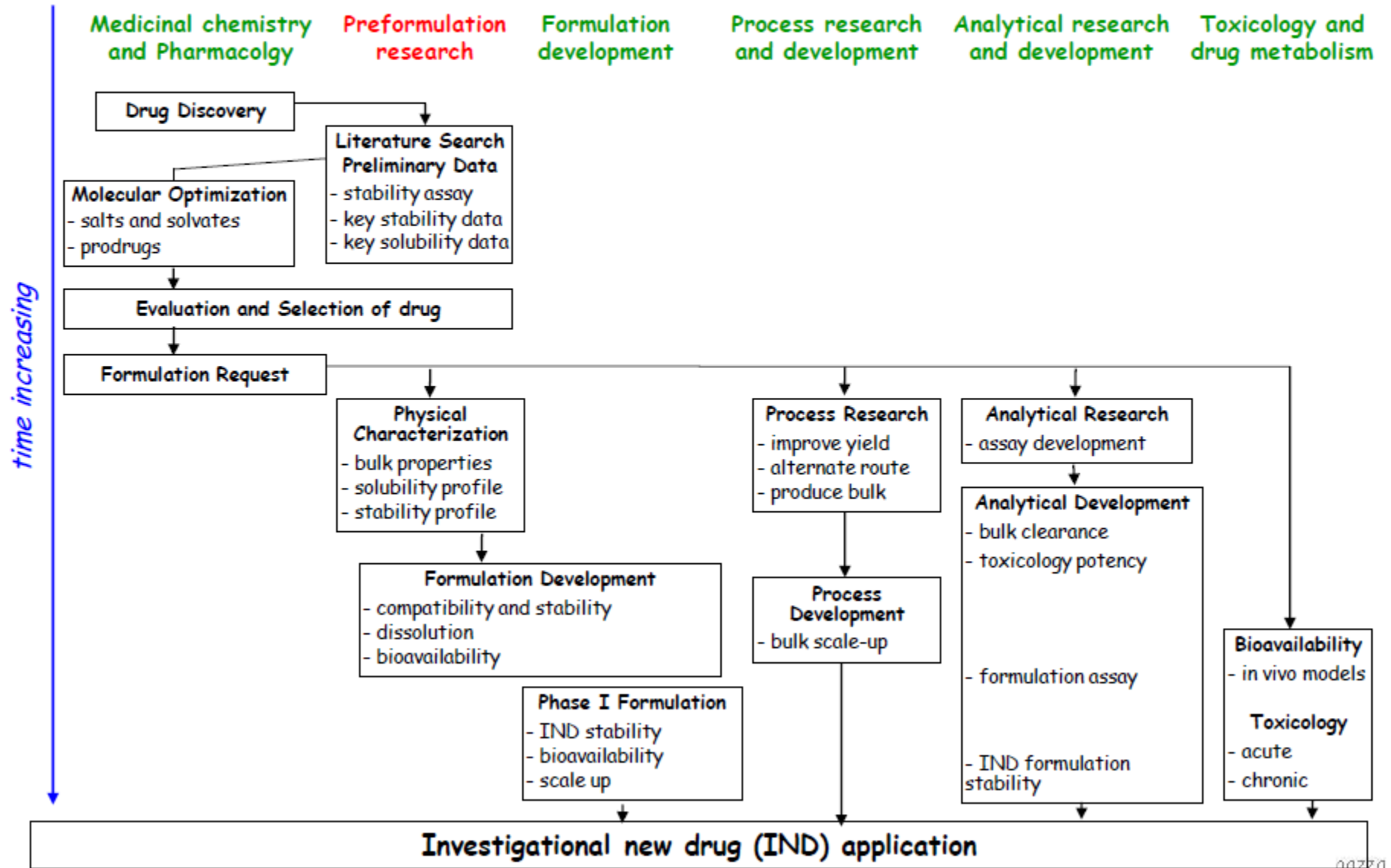
- Fase I – Sicurezza e PK uomo
- Fase II – Efficacia nell'uomo
- Fase III – Efficacia clinica su larga scala

Commercializzazione

- Fabbricazione industriale
- Farmacovigilanza
- Miglioramento formulazione

Sviluppo di un nuovo farmaco: approccio multidisciplinare

DISCIPLINES



PREFORMULAZIONE

Proprietà chimico-fisiche del farmaco

Organolettiche

Dimensioni delle particelle

Solubilità

Dissoluzione

Coefficiente di ripartizione

Costante di ionizzazione

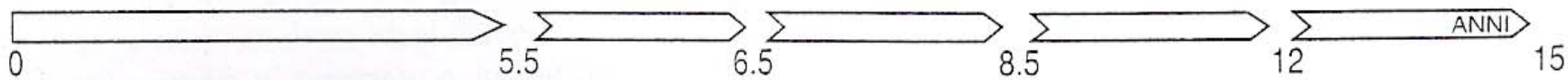
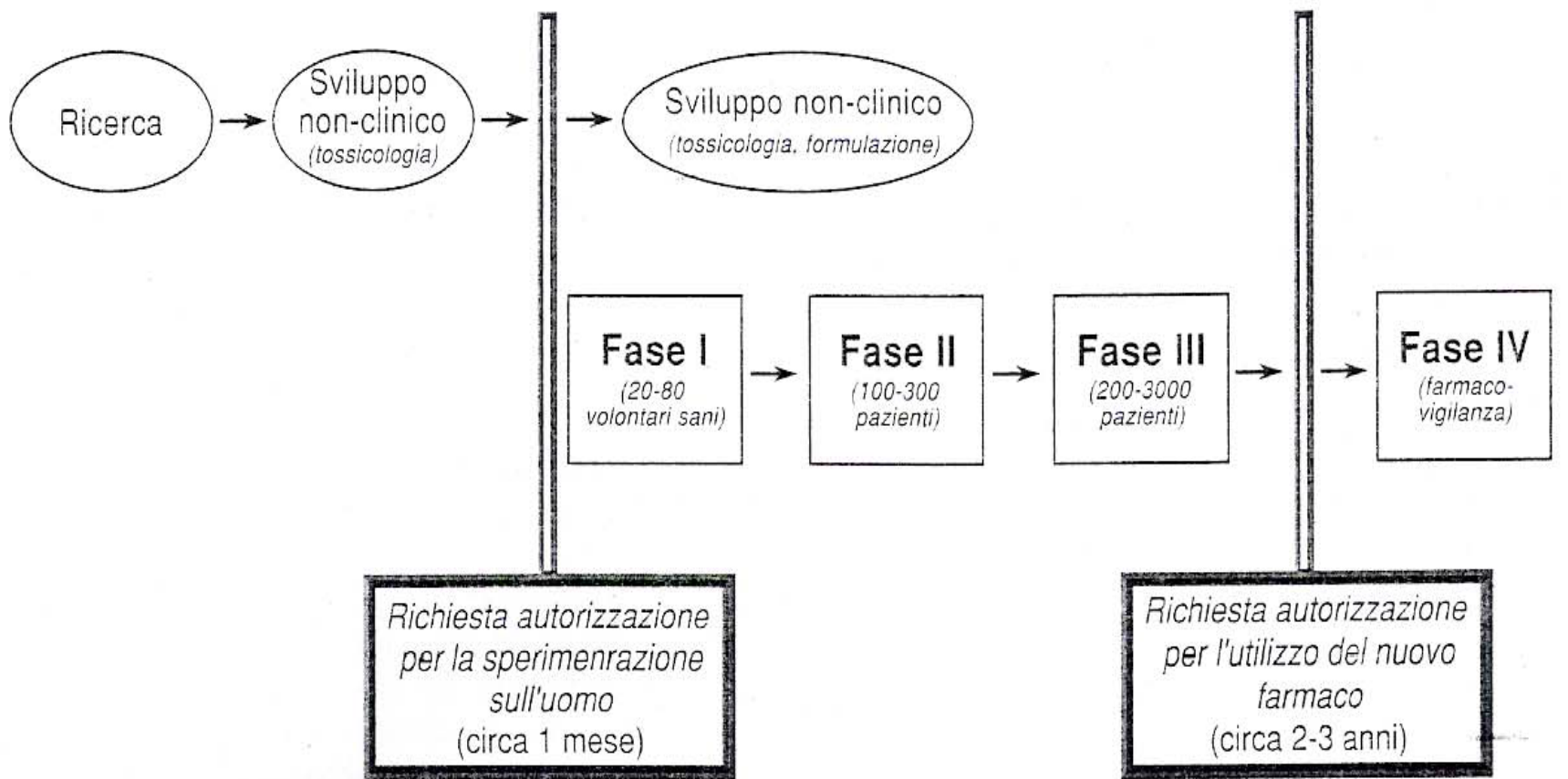
Polimorfismo

Stabilità

Velocità di dissoluzione*

Uniformità e distribuzione

*griseofulvina, fenotiazina, cloramfenicolo, difenilidantoina, tolbutamide, indometacina, spironolattone

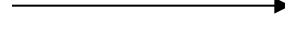


Lo sviluppo di un farmaco

Studi pre-clinici



Studi clinici

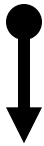


Fase registrativa

Scoperta e selezione
delle molecole

FASE I
(soggetti sani, ~20-80)

Richiesta di
commercializzazione



Studi su animali



Richiesta autorizzazione
alla sperimentazione



FASE II
(pazienti, ~100-200)



FASE III
(pazienti, ~1000-3000)



Valutazione delle autorità
sanitarie (EMA)

Trial

Phase I clinical trials



Phase II clinical trials



Phase III clinical trials

Aim

Dose finding

Anti-tumour activity

Clinically important activity

Endpoints

- Toxicity and dose-limiting toxicity
- Pharmacokinetics
- Metabolism
- Maximum tolerated dose
- Schedule
- Pharmacodynamics/biomarkers

- Response rate
- Toxicity

- Progression-free interval
- Overall survival
- Quality of life
- Cost-benefit analysis

SVILUPPO DI UN PRODOTTO FARMACEUTICO

- **RICERCA** SINTESI; STUDI PRELIMINARI DI FARMACOLOGIA
- **PRESVILUPPO** STUDI DI PREFORMULAZIONE; FARMACOLOGIA; FARMACOCINETICA; TOSSICITA' ; PRIMI STUDI CLINICI
- **SVILUPPO** STUDI DI FORMULAZIONE; TOSSICOLOGIA; STUDI CLINICI
- **MARKETING**

SVILUPPO CLINICO

- **FASE I** studi su volontari sani per stabilire la tossicità
- **FASE II** studi di efficacia e sicurezza (breve durata su n° limitato di volontari)
- **FASE III** prove su larga scala su volontari malati per confermare sicur. ed efficacia
- **FASE IV** studi successivi all' AIC (farmacovigilanza)

Tabella 1.1.1 Composizione della spesa farmaceutica: confronto 2022-2021 (Tabella e Figura)

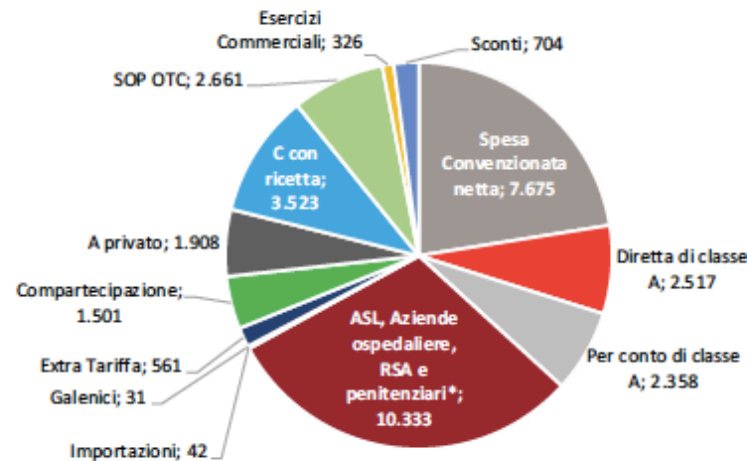
	Spesa (milioni)	Δ % 22-21	%*	%**
Spesa convenzionata netta [^]	7.675,2	1,2	22,5	32,6
<i>di cui ossigeno e vaccini</i>	85,2	3,9	0,2	0,4
Distribuzione diretta classe A	2.517,3	15,4	7,4	10,7
Distribuzione per conto classe A	2.357,7	11,5	6,9	10,0
ASL, Aziende ospedaliere, RSA e penitenziari*	10.333,4	5,5	30,3	43,9
<i>di cui ossigeno e vaccini</i>	887,7	1,2	2,6	3,8
Importazioni	41,7	-12,5	0,1	0,2
Galenici	30,8	-27,6	0,1	0,1
Extra tariffa	560,5	6,4	1,6	2,4
Spesa pubblica	23.516,7	5,5	68,9	100,0
Ticket fisso	417,1	4,7	1,2	4,2
Quota prezzo di riferimento	1.083,8	0,1	3,2	10,9
A privato	1.907,9	16,1	5,6	19,2
C con ricetta	3.523,1	1,6	10,3	35,5
SOP OTC	2.660,9	13,9	7,8	26,8
Esercizi commerciali	326,3	13,7	1,0	3,3
Spesa privata	9.919,2	7,6	29,1	100,0
Sconti	704,1	-0,6	2,1	
Totale	34.140,0	6,0	100,0	
Spesa farmaci COVID-19 (monoclonali e antivirali)	664,2			
Spesa vaccini COVID-19	2.359,1			

[^] comprensiva della spesa dei farmaci di classe C rimborsata (19 milioni di euro)

* non comprende la spesa per i farmaci di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto

° calcolata sul totale

** calcolato su totali parziali (spesa pubblica e spesa privata)



Spesa privata

Covid-19
2,3 miliardi di euro

Spesa pubblica

Figura 1.1.1 Composizione della spesa farmaceutica pubblica e della spesa farmaceutica pubblica non compresa nel tetto della spesa farmaceutica (2022)

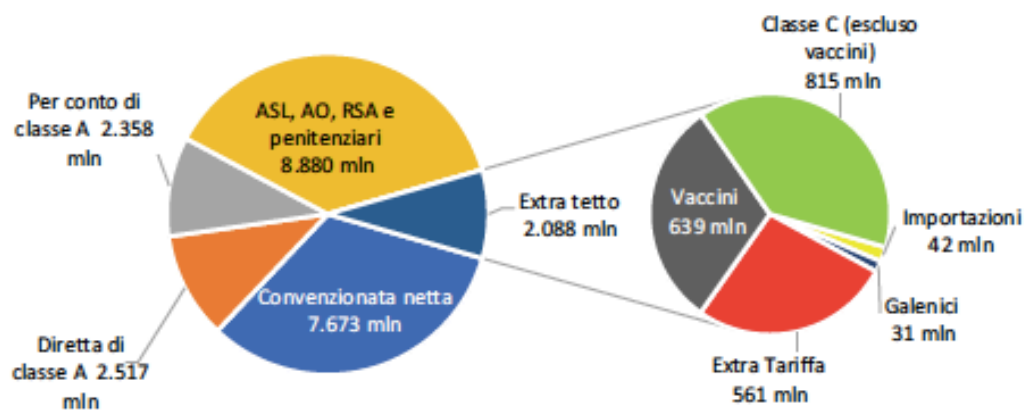
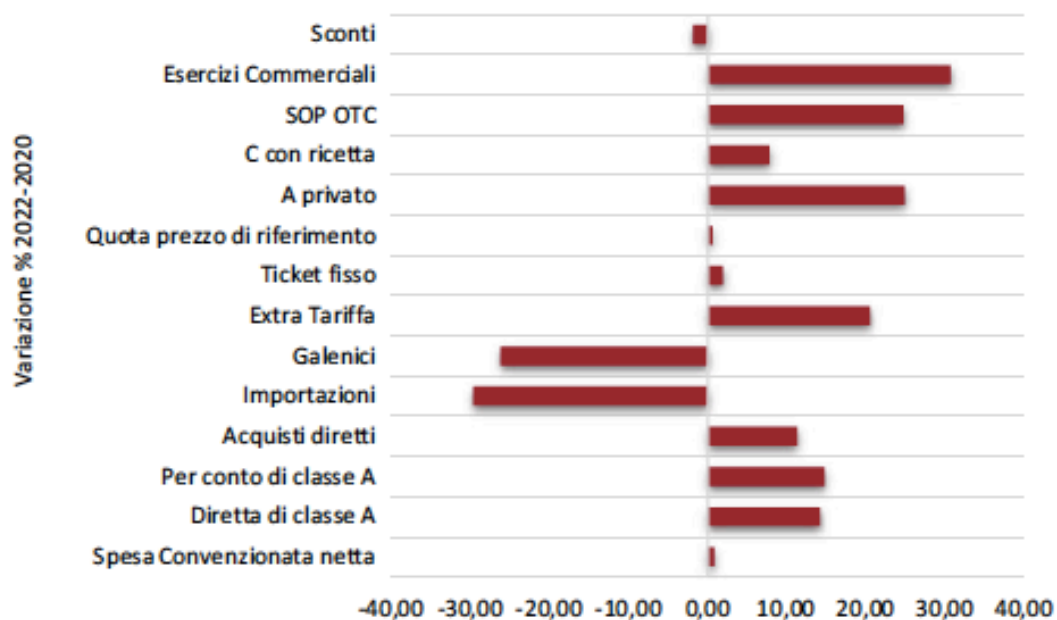


Figura 1.1.2 Variazione % 2022-2020 delle componenti della spesa farmaceutica

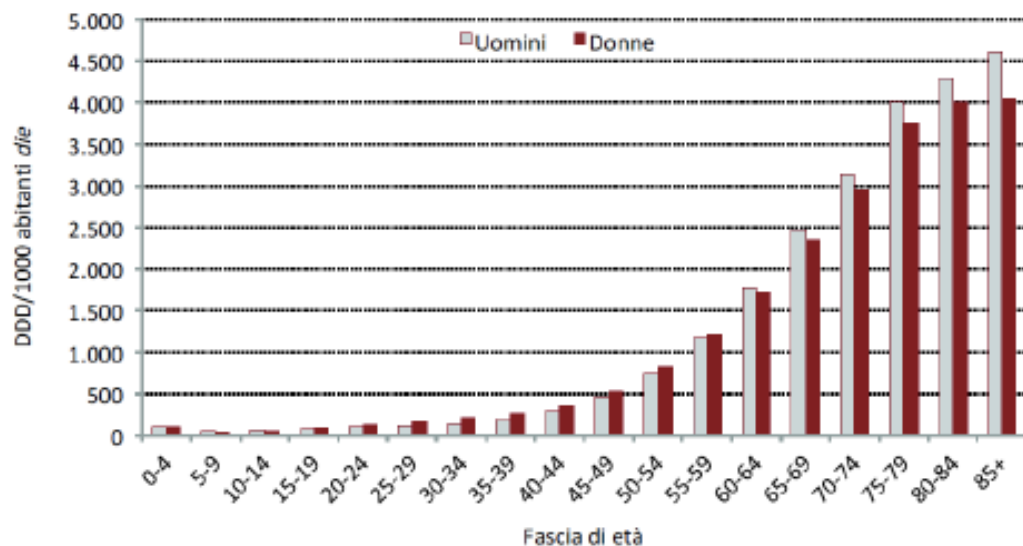


KEY MESSAGE

- 32,2 miliardi di euro è la spesa farmaceutica totale (+3,5%)
- 69,2% è rimborsata dal SSN
- aumento del +2,6% della spesa pubblica: DPC (+7,9%) e ospedale (+4,4%)
- stabile convenzionata (-0,4%) e DD (-1,1%)
- in media, per ogni cittadino, la spesa ammonta a 543,8 euro (376,3 euro spesa SSN)
- in media ogni cittadino ha assunto 1,8 dosi ogni giorno
- territorio: maggiori consumi (87%), minore spesa (41%)
- ospedale: minore consumo (13%), maggiore spesa (59%)

SPESA PER ETA' E GENERE TERRITORIALE

Figura 1.4.2 Andamento delle DDD/1000 abitanti *die* territoriali 2021 per età e genere



Spesa e consumo aumentano all'aumentare dell'età

≥75 anni: spesa pro capite fino a 3 volte superiori al valore medio nazionale

stabile negli ultimi 2 anni

Prevalenza d'uso: 62,8%

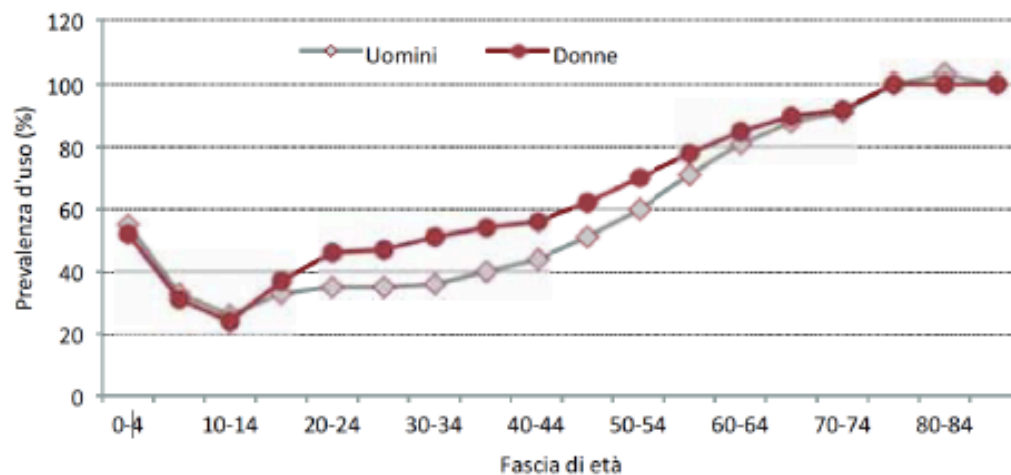
(F: 67%; M: 58%)

stabile negli ultimi 2 anni

60% (<50 anni)

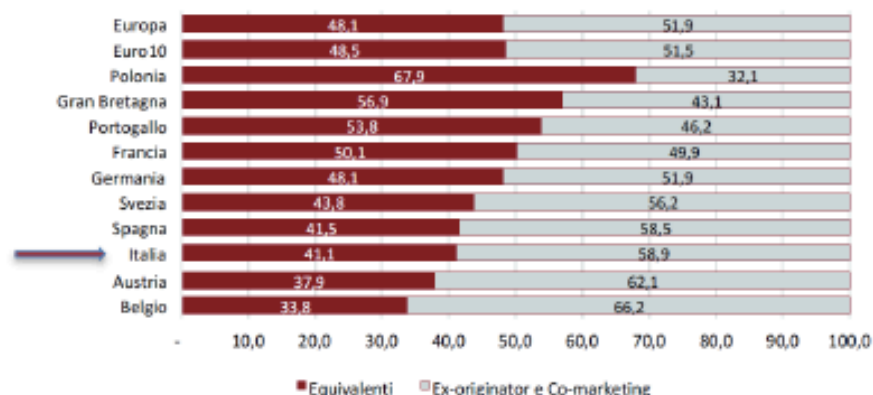
95% (>74 anni)

Figura 1.4.1 Andamento della prevalenza d'uso per età e genere dei farmaci territoriali 2021



Confronto internazionale: *uptake* di generici e biosimilari

Figura 1.9.7 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale 2021 per i farmaci a brevetto scaduto



Italia terzultimo posto per la spesa dei generici

Italia seconda per incidenza di spesa dei biosimilari

Figura 1.9.9 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa dei farmaci biosimilari 2021

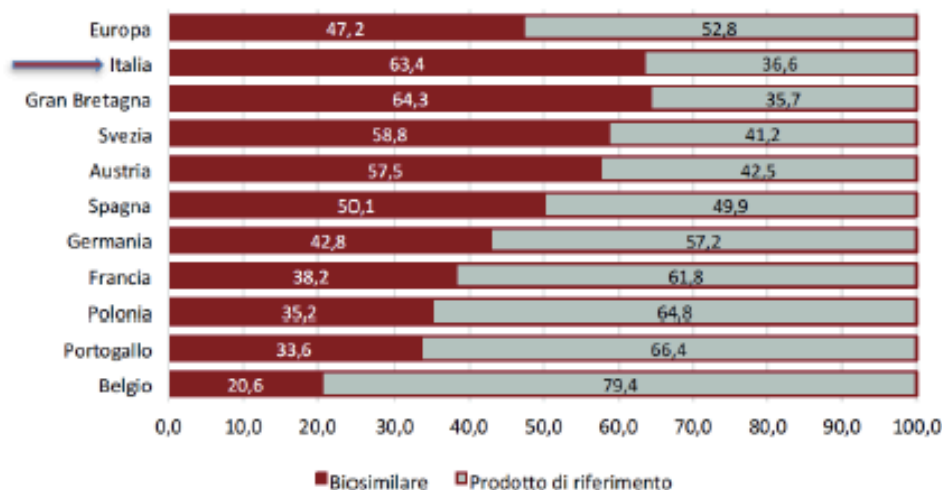
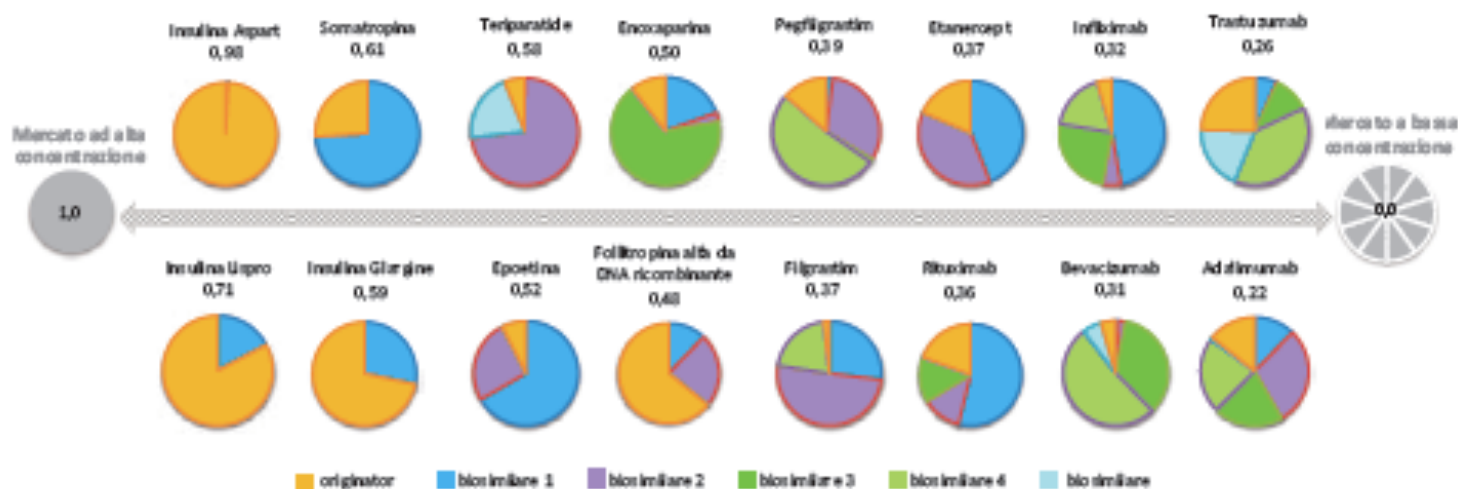
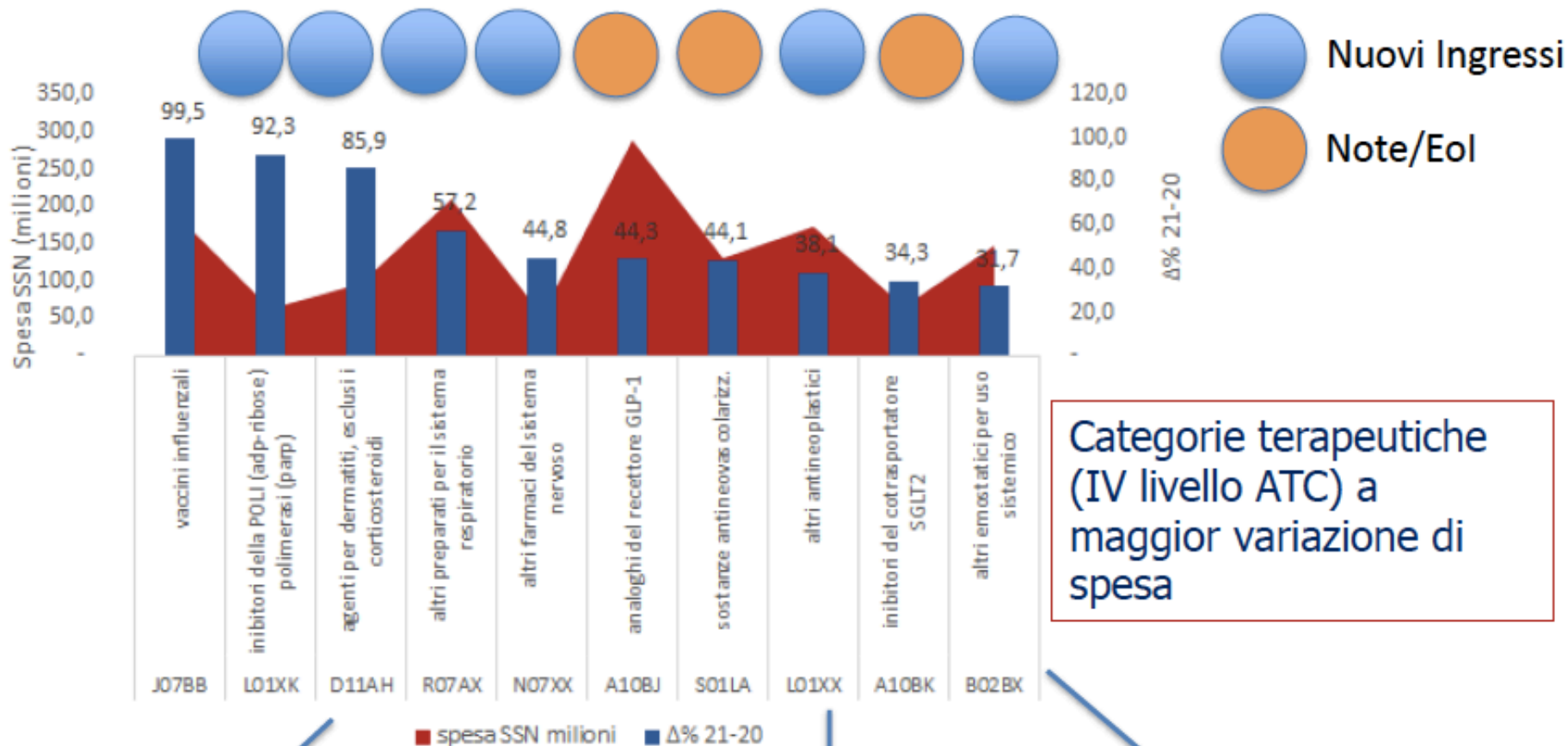


Figura 2.1.13 Biologici a brevetto scaduto: indice di Herfindahl-Hirschman (HHI) e quote di mercato per competitor (anno 2022)



Indice di Herfindahl-Hirschman (HHI): è definito come la somma dei quadrati delle quote di mercato. L'indice assume valori che variano tra 0 e 1, dove il valore massimo corrisponde a una situazione di completo monopolio, mentre valori molto bassi si ottengono in mercati nei quali c'è un numero elevato di agenti concorrenti, ciascuno dei quali detiene una piccola fetta di mercato. Al fine di poter effettuare confronti tenendo conto delle differenze di formulazione tra originator e biosimilari, i calcoli sono stati effettuati sulle dosi giornaliere definite (DDD) di ciascun medicinale così da ottenere una dose giornaliera standardizzata.

Spesa: quali sono i maggiori cambiamenti nel 2021?



Categorie terapeutiche (IV livello ATC) a maggior variazione di spesa

Dermatite atopica

Fibrosi cistica

Amiloidosi hATTR

CAR-T

Fattori della coagulazione

Figura 5.2.2 Confronto numero farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata EMA e AIFA al 31 dicembre 2021

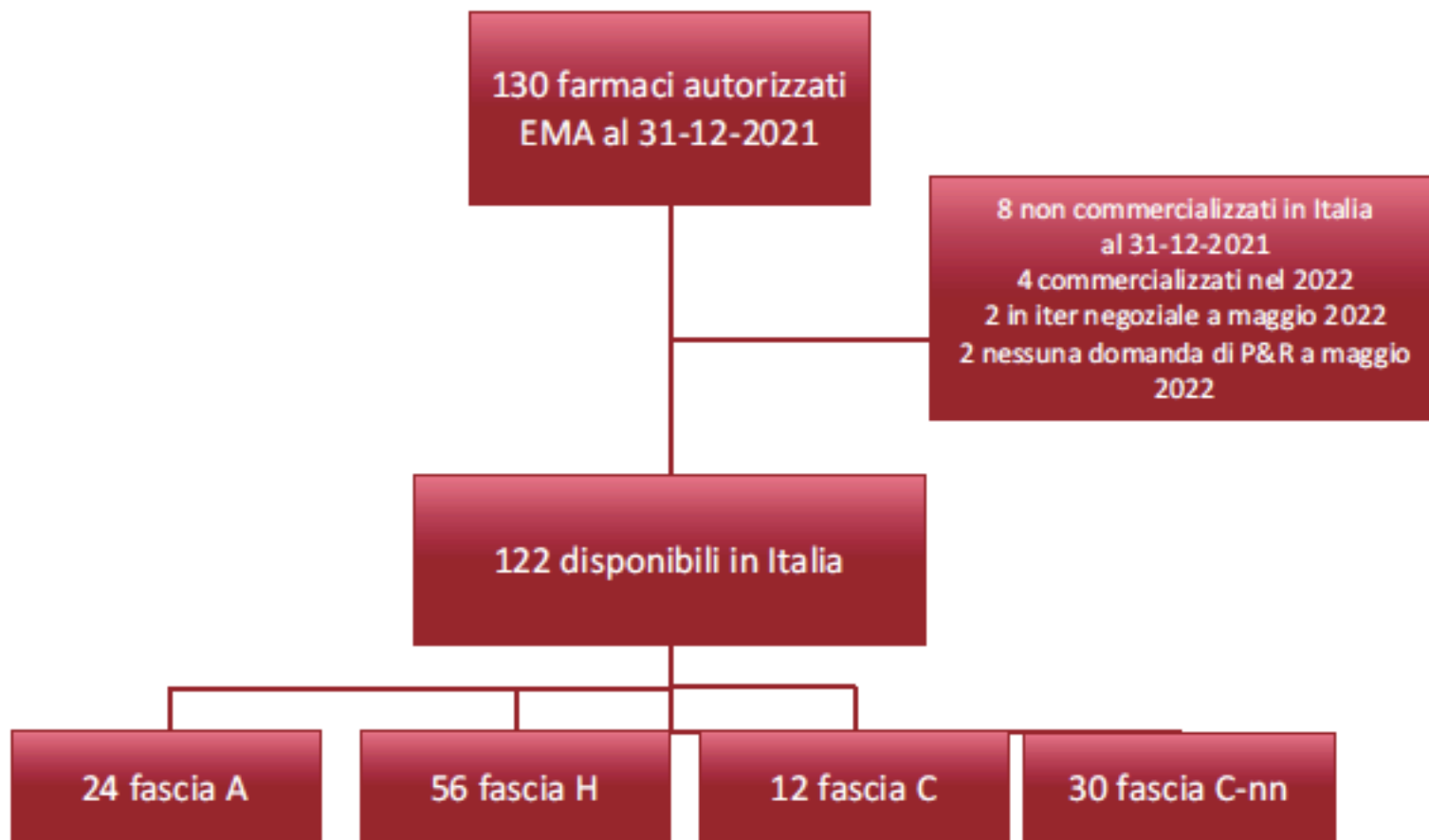


Figura 2.1.1 Spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN distinti per copertura brevettuale nell'anno 2021

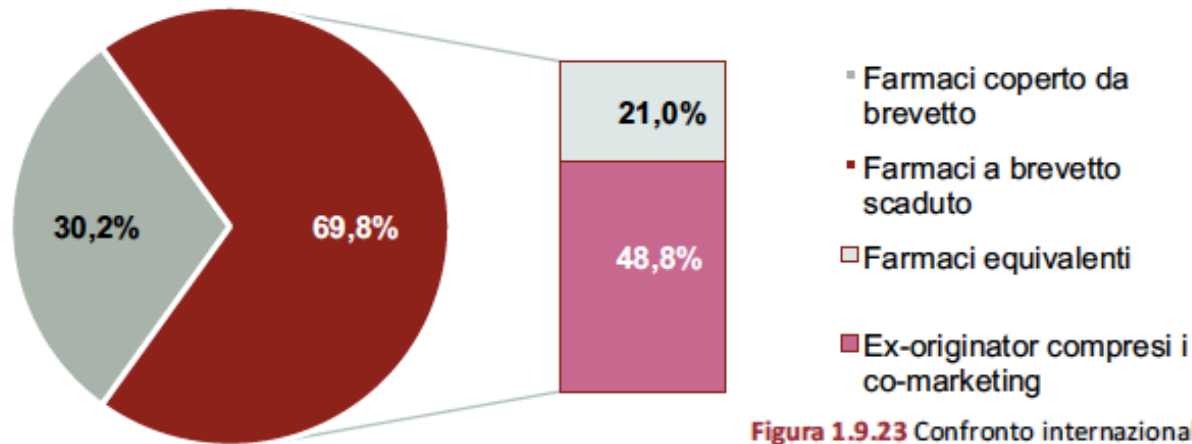


Figura 1.9.23 Confronto internazionale del prezzo dei farmaci a brevetto scaduto e coperti da brevetto tra il 2015 e il 2022 (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale ed ospedaliera

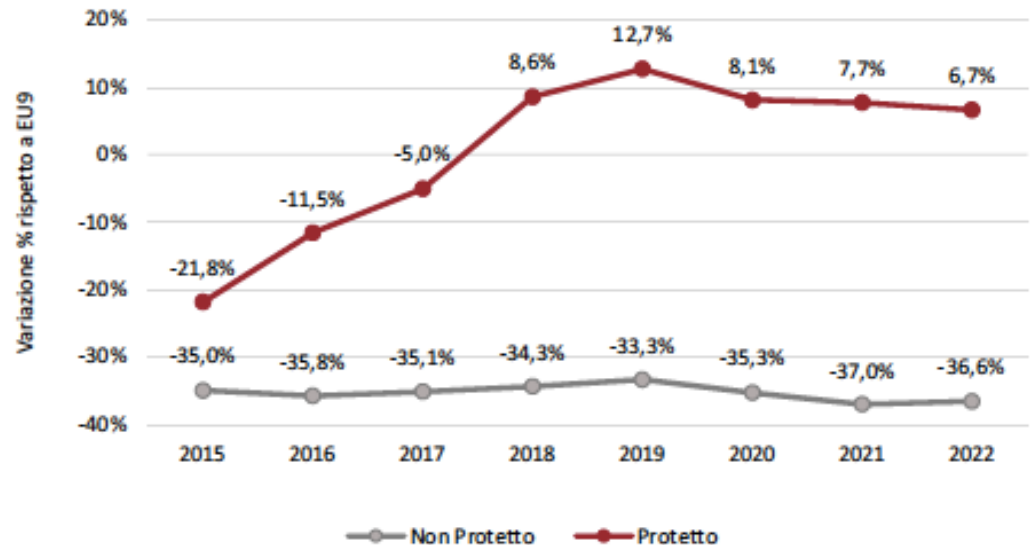


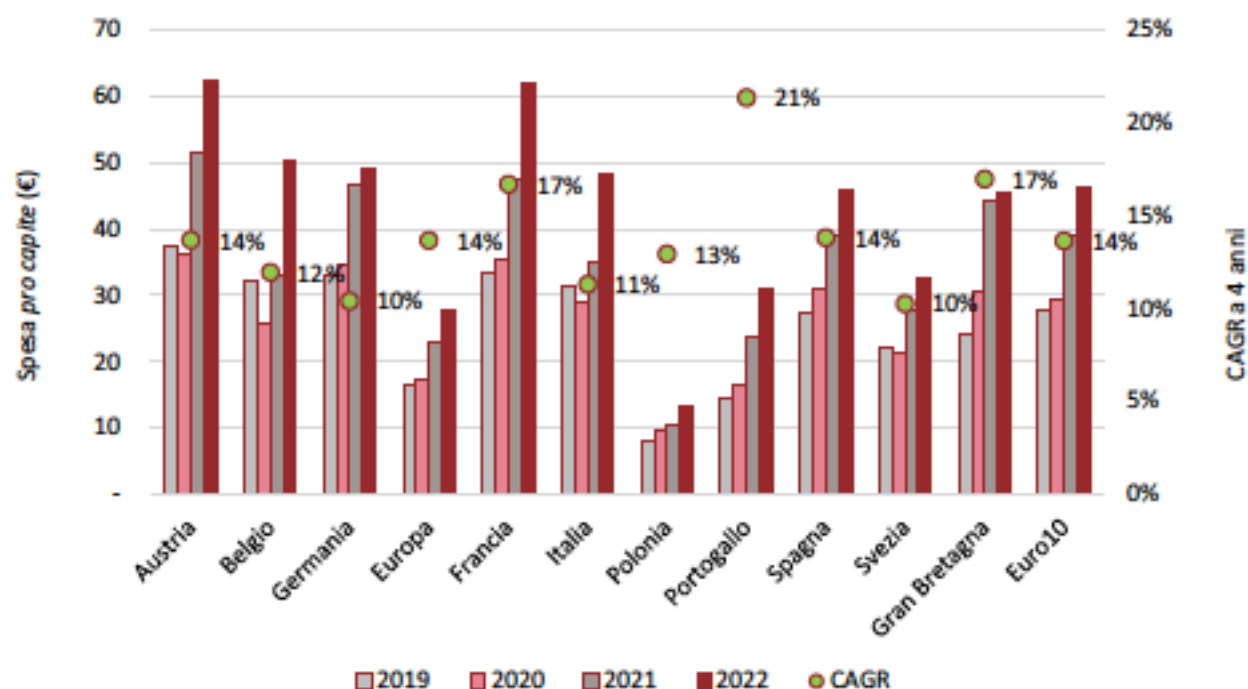
Tabella 1.9.19 Distribuzione percentuale dei consumi (Standard Units) dei biosimilari per Paese e molecola

Molecole	Italia	Austria	Belgio	Franca	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa
adalimumab	81%	19%	31%	45%	76%	99%	65%	66%	88%	86%	63%
bevacizumab	91%	97%	34%	97%	85%	96%	76%	81%	79%	22%	81%
eparine basso PM	77%	60%	4%	7%	46%	0%	59%	51%	0%	70%	39%
epoetina	94%	67%	4%	63%	94%	100%	93%	92%	98%	13%	87%
etanercept	76%	26%	27%	48%	79%	79%	52%	52%	85%	85%	60%
filgrastim	98%	100%	29%	97%	84%	99%	95%	96%	97%	100%	94%
follitropina	55%	40%	76%	68%	63%	76%	70%	75%	55%	49%	45%
infliximab	95%	94%	55%	83%	80%	100%	89%	82%	94%	97%	81%
insulina aspart	1%			2%	1%	14%			5%	0%	3%
insulina glargine	30%	34%	7%	42%	26%	44%	21%	33%	55%	20%	24%
insulina lispro	12%	0%			10%	56%			52%	1%	10%
pegfilgrastim	86%	49%	24%	80%	54%	100%	99%	90%	99%	95%	73%
rituximab	91%	92%	27%	87%	86%	99%	77%	89%	91%	95%	87%
somatropina	21%	35%	41%	38%	34%	99%	61%	11%	30%	29%	26%
teriparatide	70%	74%		48%	43%		7%	52%	67%	91%	52%
trastuzumab	86%	82%	13%	48%	63%	46%	56%	77%	89%	41%	55%

Farmaci orfani

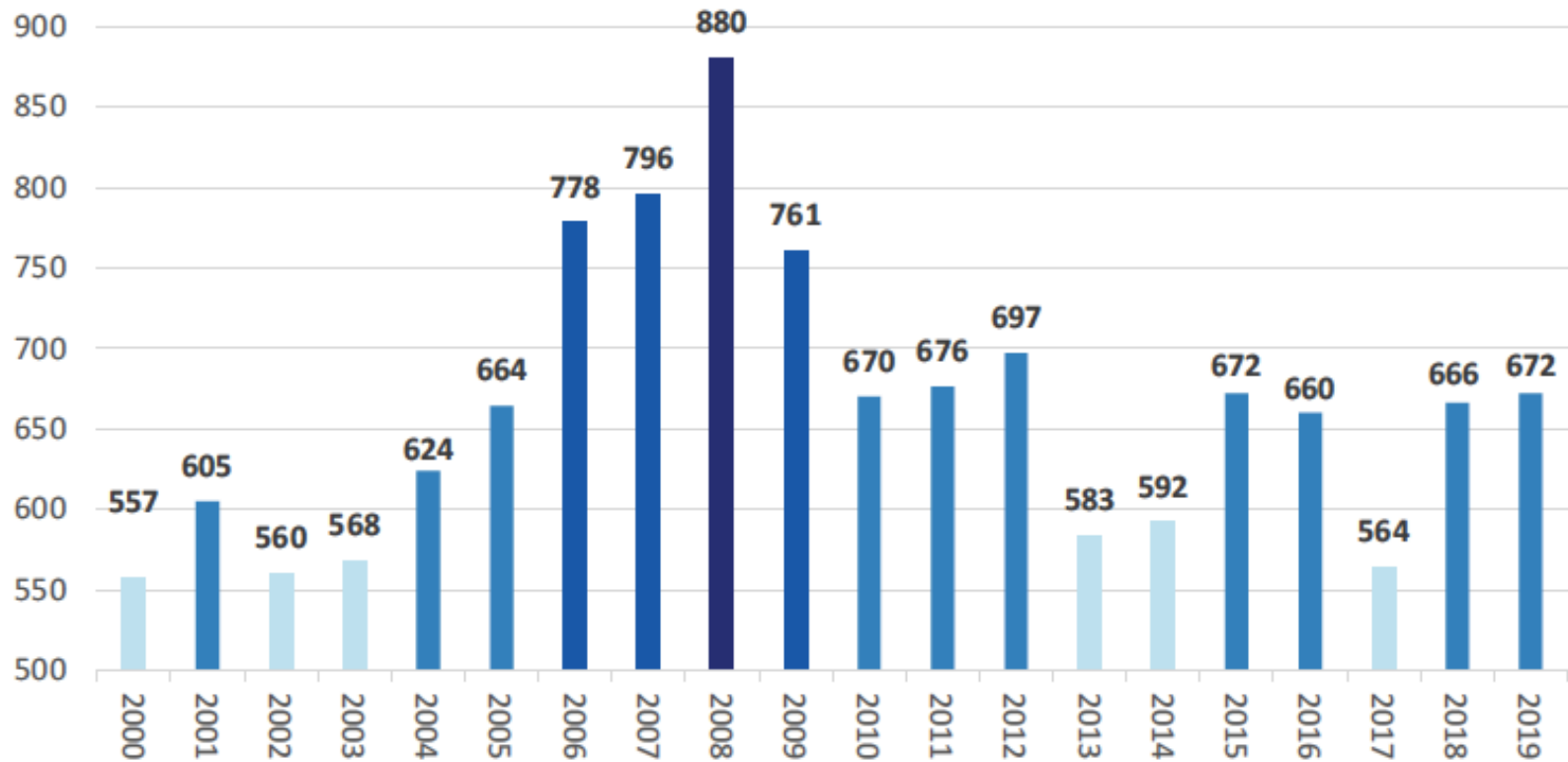
L'Italia, con 48,2 euro *pro capite*, risulta al 5° posto per la spesa dei farmaci orfani, dopo Austria (62,3 euro), Francia (62,0 euro), Belgio (50,3 euro) e Germania (49,3 euro; Figura 1.9.12). Tutti i Paesi mostrano un andamento crescente della spesa negli anni 2021 e 2022. Nel 2022 la spesa *pro capite* a livello europeo è stata pari a 27,6 euro con una variazione rispetto al 2021 del +20%. I Paesi che hanno registrato le maggiori variazioni rispetto al 2021 sono stati Belgio (+52,4%), Francia (+30,5%) e Italia (+37,0%). La variazione media annua (CAGR) nel periodo 2019-2022 a livello europeo è stata pari al +14% e i paesi con le più elevate variazioni sono stati Portogallo (+21%), Gran Bretagna (+17%) e Francia (+17%).

Figura 1.9.12 Andamento della spesa *pro capite* per farmaci orfani nel periodo 2019-2022



Sperimentazioni Cliniche in Italia 2019 (Rapporto AIFA 2020)

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno



Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234

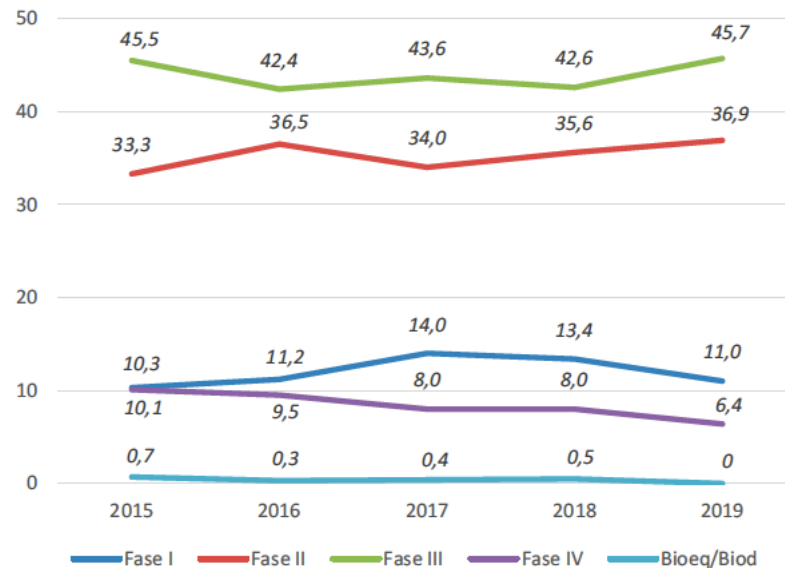
Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672
2016	74	11,2	241	36,5	280	42,4	63	9,5	2	0,3	660
2017	79	14,0	192	34,0	246	43,6	45	8,0	2	0,4	564
2018	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666
2019	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	0	0,0	672
Totale	385	11,9	1.142	35,3	1.423	44,0	272	8,4	12	0,4	3.234

* In questa e tutte le tabelle successive l'intestazione Fase I comprende anche le fasi I-II e I-III e l'intestazione Fase II comprende anche le fasi II-III.

** Bioeq/Biod: studi di bioequivalenza/biodisponibilità.

Figura B

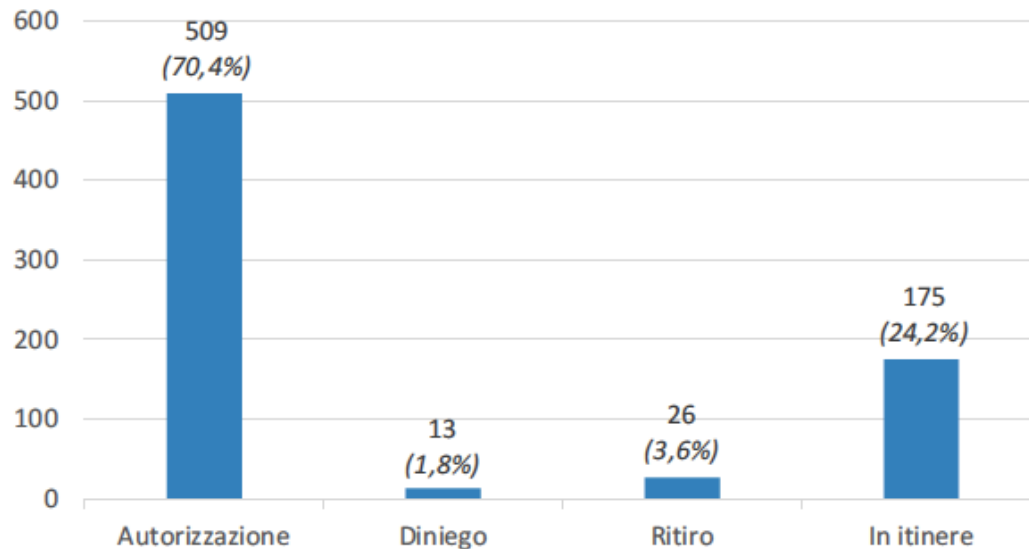
Sperimentazioni per anno e fase (%)
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234



Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC presentate in Italia **	% Italia / UE	SC autorizzate in Italia ***	% Italia / UE
2015	3.918	744	19,0	672	17,2
2016	3.255	767	23,6	660	20,3
2017	3.125	669	21,4	564	18,0
2018	3.256	716	22,0	666	20,5
2019	3.048	722	23,7	672	22,0

Sperimentazioni presentate nel 2019 per esito
SC presentate nel 2019: 723



Sperimentazioni per area terapeutica

SC autorizzate nel 2019: 672

Area terapeutica		2019				
		SC	%	% cum.	Δ assoluta 2019/2018	Δ % 2019/2018
1	Neoplasie	268	39,9	39,9	8	0,8
2	Malattie del sistema nervoso	57	8,5	48,4	-11	-1,7
3	Malattie del sistema immunitario	46	6,8	55,2	7	1,0
4	Malattie del sistema ematico e linfatico	40	6,0	61,2	-4	-0,7
5	Malattie dell'apparato digerente	30	4,5	65,6	-6	-0,9
6	Malattie del sistema cardiovascolare	27	4,0	69,6	-9	-1,4
7	Malattie della pelle e del tessuto connettivo	23	3,4	73,1	6	0,9
8	Malattie delle vie respiratorie	23	3,4	76,5	3	0,4
9	Malattie del metabolismo e della nutrizione	22	3,3	79,8	2	0,3
10	Malattie del sistema muscoloscheletrico	22	3,3	83,0	9	1,3
11	Malattie virali	22	3,3	86,3	6	0,9
12	Malattie dell'occhio	17	2,5	88,8	1	0,1
13	Malattie del sistema endocrino	16	2,4	91,2	7	1,0
14	Malattie e anomalie neonatali	15	2,2	93,5	4	0,6
15	Disturbi mentali	6	0,9	94,3	-3	-0,5
16	Infezioni batteriche e micotiche	6	0,9	95,2	-4	-0,6
17	Fenomeni genetici	5	0,7	96,0	3	0,4
18	Fenomeni del sistema immunitario	4	0,6	96,6	1	0,1
19	Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	4	0,6	97,2	-4	-0,6
20	Anestesia e analgesia	3	0,4	97,6	-1	-0,2
21	Diagnosi	3	0,4	98,1	1	0,1
22	Fenomeni fisiologici dell'apparato circolatorio e respiratorio	3	0,4	98,5	3	0,4
23	Fenomeni metabolici	2	0,3	98,8	-1	-0,2
24	Segni e sintomi di condizioni patologiche	2	0,3	99,1	-4	-0,6
25	Comportamento e meccanismi comportamentali	1	0,1	99,3	1	0,1
26	Fenomeni fisiologici	1	0,1	99,4	-2	-0,3
27	Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale	1	0,1	99,6	-1	-0,2
28	Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	1	0,1	99,7	0	0,0
29	Malattie dell'apparato urogenitale maschile	1	0,1	99,9	-2	-0,3
30	Odontoiatria	1	0,1	100,0	1	0,1
	Totale	672	100,0			

Sperimentazioni per tipologia di medicinale
 SC autorizzate nel 2019: 672

Tipologia	2019	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	385	57,3
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	256	38,1
ATIMPs	24	3,6
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	7	1,0
Totale	672	100,0

Sperimentazioni COVID-19 presentate nel 2020 per esito dell'iter autorizzativo e fase

SC presentate nel 2020: 252

Esito	Fase I		Fase II		Fase II/III		Fase III		Fase NA		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	1	20,0	17	32,1	7	50,0	19	70,4	0	0,0	44	17,5
Diniego	1	20,0	32	60,4	4	28,6	6	22,2	87	56,9	130	51,6
Ritiro	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	0,7	2	0,8
Non valutabile	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	9	5,9	10	4,0
Sospeso	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	3,9	8	3,2
In valutazione	1	20,0	2	3,8	3	21,4	2	7,4	50	32,7	58	23,0
Totale	5	2,0	53	21,0	14	5,6	27	10,7	153	60,7	252	100,0

Figura N

Sperimentazioni COVID-19 presentate nel 2020 per esito

SC presentate nel 2020: 252

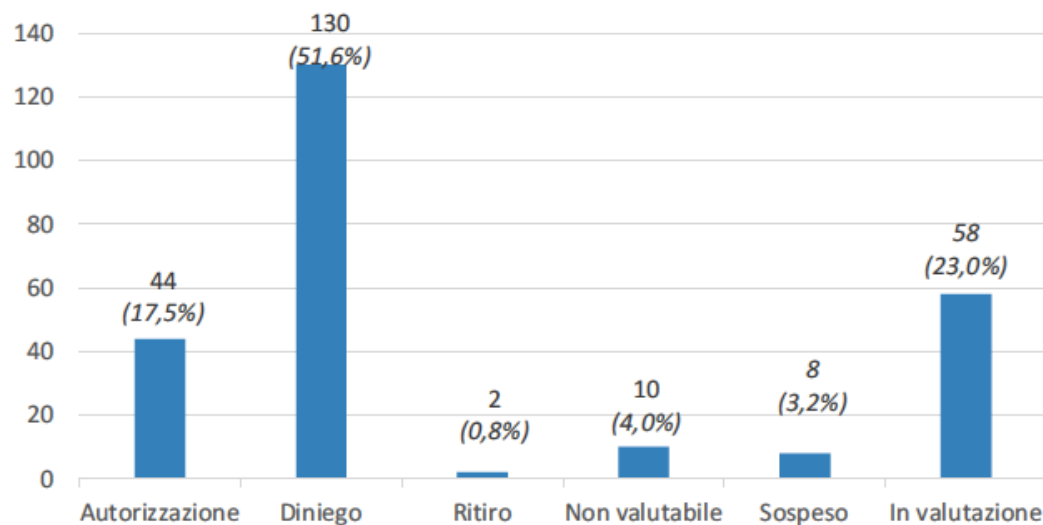


Tabella 31

Sperimentazioni COVID 19 per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate: 44 di cui 41 (93,2%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC	%	Fase I		Fase II		Fase III	
			SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	25	41,7	0	0,0	19	76,0	6	24,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	12	20,0	0	0,0	2	16,7	10	83,3
P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	8	13,3	0	0,0	2	25,0	6	75,0
B Sangue e organi emopoietici	6	10,0	0	0,0	2	33,3	4	66,7
M Sistema muscolo-scheletrico	3	5,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3
N Sistema nervoso	2	3,3	0	0,0	1	50,0	1	50,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	2	3,3	0	0,0	1	50,0	1	50,0
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	1	1,7	0	0,0	1	100,0	0	0,0
S Organi di senso	1	1,7	0	0,0	1	100,0	0	0,0
Totale	60	100,0	0	0,0	31	51,7	29	48,3

La stessa sperimentazione può coinvolgere più farmaci in test e quindi essere conteggiata in diverse classificazioni ATC.