

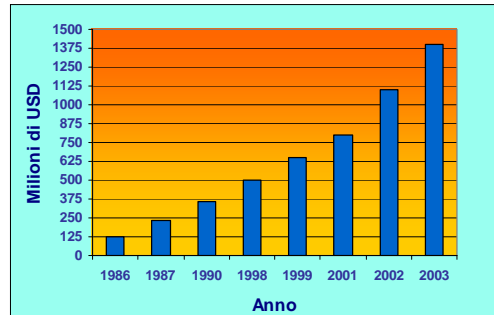


Criticità e Opportunità nel Processo di Drug Discovery

Giuseppe A.M. Giardina
 Vice President & Chief Operating Officer
 NiKem Research Srl

Scoperta e Sviluppo dei Farmaci
 Pavia, Collegio Borromeo - 21 Ottobre 2004

Costo di un Nuovo Farmaco

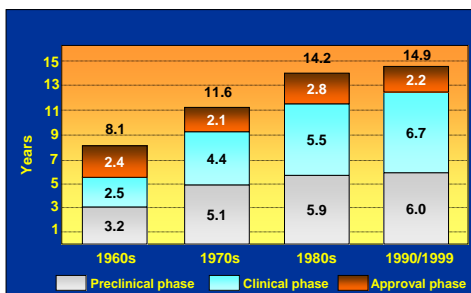


◆ Il costo per lo sviluppo di un farmaco è cresciuto 11 volte in circa 17 anni (1986-2003)

Adapted from Pharmaceutical Researchers & Manufacturers of America Association



Tempo Totale Speso in R&D

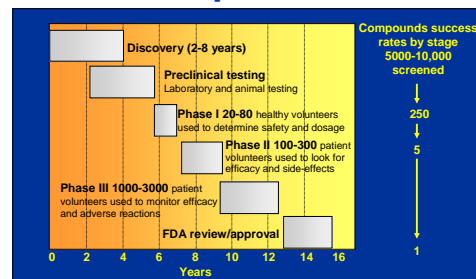


◆ Il tempo medio totale di sviluppo di un farmaco è duplicato in 35-40 anni

Source: Pharmaceutical Researchers & Manufacturers of America Association



Cicli Temporalì in R&D



◆ Gli studi clinici di Fase I, II e III possono richiedere anche più di 7 anni; quindi mediamente circa 15 anni di ricerca per un nuovo farmaco

Source: Pharmaceutical Researchers & Manufacturers of America Association

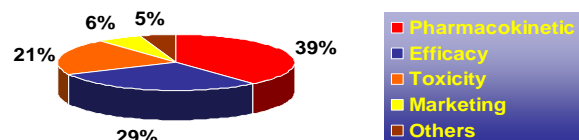


Le criticità più Evidenti

- ◆ Target identification & validation
- ◆ Lead (hit) generation
- ◆ Lead optimization
- ◆ DMPK
 - Interazione con isoenzimi del citocromo CYP450
 - Clearance metabolica
 - Biodisponibilità orale
 - Tempo di emivita
 - Legame alle proteine del sangue
 - Passaggio attraverso le membrane
 - Assorbimento intestinale
 - Penetrazione CNS
- ◆ Tossicologia

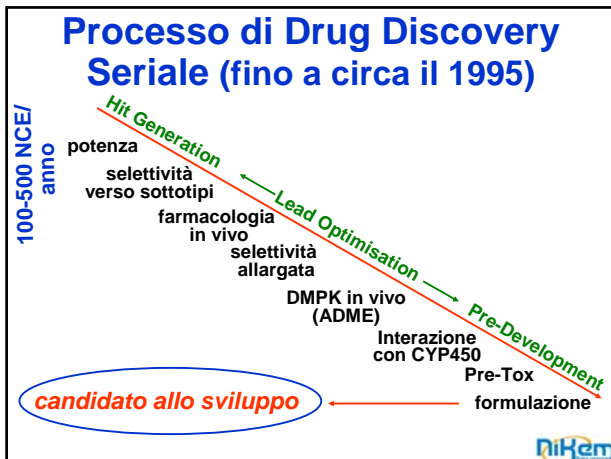


Attrition in Drug Development



◆ L'analisi delle maggiori cause di fallimento in drug development dimostra che circa il 60% di tutti i fallimenti può essere attribuito a cause farmacocinetiche (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione - ADME) e tossicologiche (complessivamente ADMET)





Obiettivo

- ◆ Accelerare il processo di drug discovery e determinare fin dalle prime fasi il potenziale di sviluppabilità farmaceutica (developability) di un nuovo farmaco
 - Massimizzare il valore del prodotto (e quindi dell'investimento) riducendo il tempo necessario per condurre tutte le attività di *Ricerca* e *Sviluppo*
 - Anticipare alcune attività condotte nella fase di *Sviluppo* alla fase di *Ricerca*

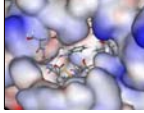
NiKem

Riduzione dei Tempi in Ricerca

- ◆ Introduzione di nuove tecnologie in chimica e biologia
 - Chimica Computazionale (HG, LO)
 - Chimica Combinatoria (HG, HV, LO)
 - Saggi biologici in vitro automatizzati - HTS (*primary activity & selectivity screen*)
 - Somministrazioni combinate in DMPK (*cassette*)
 - Automazione nello Sviluppo Chimico
 - Ingegneria delle particelle in Tecnologia Farmaceutica (*nanoparticle formulations*)
 - Nuove forme di somministrazione nel drug delivery
- ◆ Miglioramento dei Processi
- ◆ Utilizzo di composti con elevate proprietà di sviluppabilità

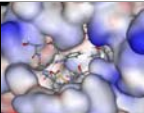
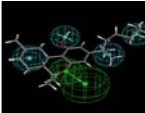
NiKem

Hit Generation e Lead Optimization Approcci Computazionali

		Protein structure	
		Known	Unknown
Ligand structure	Known		QSAR Pharmacophore alignment
	Unknown	De Novo Design	Library Design/Analysis Diversity

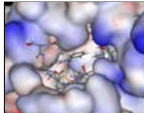
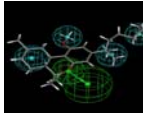
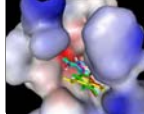
NiKem

Hit Generation e Lead Optimization Approcci Computazionali

		Protein structure	
		Known	Unknown
Ligand structure	Known		
	Unknown	De Novo Design	Library Design/Analysis Diversity

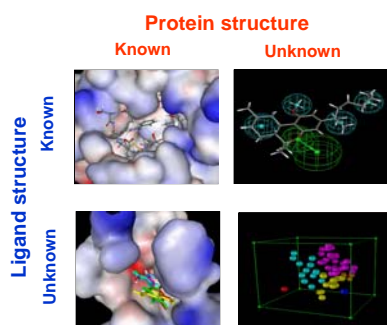
NiKem

Hit Generation e Lead Optimization Approcci Computazionali

		Protein structure	
		Known	Unknown
Ligand structure	Known		
	Unknown		Library Design/Analysis Diversity

NiKem

Hit Generation e Lead Optimization Approcci Computazionali





Chimica Combinatoria Hit Generation

- ◆ Screening virtuale
 - Capitalizzare collezioni di composti disponibili elettronicamente
 - Generare dati di screening su composti virtuali e librerie virtuali
 - Generare sottoinsiemi di composti da sottoporre a saggio a “low-throughput” (riduce dimensioni HTS)
 - “Hit rate” potenzialmente più alto
 - Operativamente:
 - “Docking” di ciascun composto verso il target molecolare (deve essere nota la struttura 3D del target)
 - Ricerca di similitudine per sottostruttura (deve essere nota la struttura del ligando)



Chimica Combinatoria Hit Generation

- ◆ HTS - Screening di collezioni molto vaste (*Company collection*)
 - 300.000 -3.000.000 composti
 - Spesso suddivisi in *cluster* rappresentativi
 - Composti sintetizzati per progetti precedenti e che costituiscono la “storia” dell’azienda
 - Composti acquisiti da Istituti Scientifici/Università
 - Prodotti naturali
 - Composti generati attraverso tecniche di chimica combinatoria
 - Librerie *random o unbiased*
 - Librerie *targeted o biased*



Chimica Combinatoria Hit Generation

- ◆ Librerie *Random o Unbiased*
 - Mancanza di conoscenze circa la struttura del target molecolare
 - Grande diversità rispetto alla collezione dei composti preesistenti
 - Facilità di realizzazione chimica
 - Molto spesso realizzate in fase solida
 - Alto numero di componenti (1.000 - 5.000)
 - Composti singoli (raramente miscele, comunque realizzati mediante tecniche di split & mix)
 - Purezza chimica > 85%
 - Saggiate per l’attività farmacologica primaria @1-10 uM



Chimica Combinatoria Hit Generation

- ◆ Librerie *Targeted o Biased*
 - Conoscenze circa la struttura del target molecolare
 - Contengono motivi strutturali ritenuti cruciali per l’interazione con il target molecolare (GPCRs, Kinases)
 - Facilità di realizzazione chimica
 - Spesso realizzate in fase solida
 - Sempre più diffuso l’uso della chimica in soluzione
 - Medio-alto numero di componenti (500 - 1.000)
 - Composti singoli (raramente miscele, comunque realizzati mediante tecniche di split & mix)
 - Purezza chimica >90%
 - Saggiate per l’attività farmacologica primaria @1-10 uM
 - Dovrebbero produrre un maggiore hit rate



Chimica Combinatoria Hit Validation

- ◆ Validare un *hit* significa:
 - Dimostrare la manipolabilità chimica
 - Adatto al “*rapid analoguing*” (cioè sintetizzabile attraverso una via sintetica utilizzabile nella sintesi parallela in fase solida o in soluzione)
 - Max 5-7 passaggi sintetici
 - Dimostrare l’esistenza di SAR all’interno di congeneri
 - Librerie *focused*
 - Dimostrare la sviluppabilità farmaceutica
 - CYP450, clearance metabolica in vitro, permeabilità al passaggio delle membrane
 - Verificarne la brevettabilità



Chimica Combinatoria

Hit Validation – Lead Optimisation

- ◆ Librerie *Focused*
 - Progettazione guidata dalla SAR
 - Basso numero di componenti
 - ↳ *Hit validation* 50 - 100
 - ↳ *Lead Optimisation* 10 - 100/500
 - Composti rigorosamente singoli
 - ↳ Sintesi in soluzione preponderante
 - Alta purezza chimica (90-95%)
 - Saggiate per l'attività e selettività
 - Saggiate in farmacocinetica (e pre-tox)



Riduzione dei Tempi in Ricerca

Saggi Biologici In Vitro Automatizzati

- ◆ Introduzione dei saggi biologici automatizzati ad alto rendimento (*high-throughput screening - HTS*)
 - Condotti su composti singoli e non in miscela
 - Più rapidi (ca. 1.000.000 composti/mese)
 - Maggiormente affidabili e riproducibili
 - Capaci di identificare *hit* più potenti (affinità nell'ordine di 10-100 nM)



Riduzione dei Tempi in Ricerca

Miglioramento dei Processi

- ◆ Uso di programmi di bioinformatica e chemioinformatica capaci di registrare tutte le fasi del processo (spesso sviluppati con tecnologie proprietarie dalle industrie farmaceutiche)
 - Identificazione dei target molecolari di maggiore successo potenziale (**drugability**)
 - Disegno della libreria virtuale
 - Filtering (a livello dei reagenti o dei prodotti - MDL e ACCELRYs - REAGENT SELECTOR, CERIUSt)
 - Realizzazione della libreria reale (RADICAL, ACCORD)
 - Caratterizzazione strutturale ed analitica (XCalibur)
 - Produzione e valutazione del dato biologico (DIVA, SPOTFIRE)



Lavorare su composti più facili (developability)

- ◆ Strutture semplici, sintesi più corte
- ◆ Proprietà chimico-fisiche appropriate
 - Composti solubili e veloci da formulare
- ◆ Alta selettività per il target molecolare
- ◆ Nessuna (o modesta) interazione con gli isoenzimi della famiglia CYP450
- ◆ Eccellenti caratteristiche di DMPK
- ◆ Complicazioni tossicologiche ridotte



Regole di Lipinski del 5



Regole di Lipinski del 5

- ◆ Sono dei filtri che si applicano ad alcune caratteristiche chimico-fisiche di un composto (calcolabili a priori) per aumentare le possibilità di sviluppabilità farmaceutica (assorbimento, passaggio attraverso le membrane, biodisponibilità)
 - Peso molecolare < 500
 - ClogP < 5
 - Numero di accettori di legame a H < 10
 - Numero di donatori di legame a H < 5
- ◆ La stragrande maggioranza di farmaci registrati nel World Drug Index (WDI) rientra in questi criteri
- ◆ La violazione di almeno due regole determina un alto rischio di non sviluppabilità

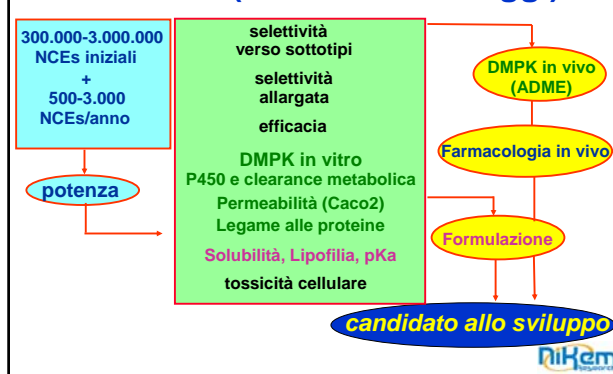


Ottimizzazione Multi-parametrica

- ◆ Intraprendere in anticipo (nella fase di Ricerca e in vitro) gli studi per l'ottimizzazione di una particolare molecola con riferimento alle sue proprietà di sviluppabilità
 - Selettività verso altri *target* molecolari
 - Interazioni con gli isoenzimi del citocromo CYP450
 - Clearance metabolica
 - Permeabilità al passaggio delle membrane
 - Legame alle proteine del sangue
 - Proprietà chimico-fisiche
 - ↳ Solubilità
 - ↳ Lipofilia
 - ↳ pKa
 - Tossicità cellulare
- ◆ Condurre queste sperimentazioni in parallelo



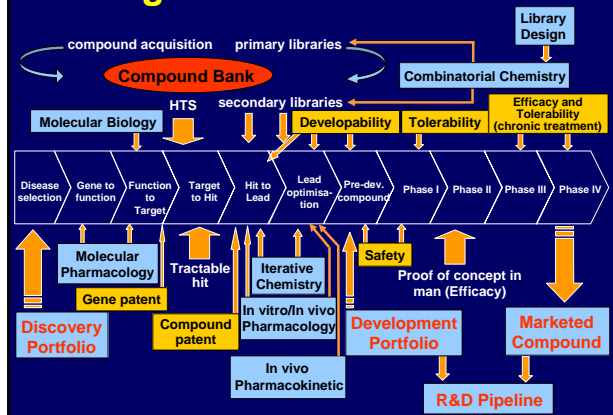
Processo di Drug Discovery Parallelo (dal 1997 a tutt'oggi)



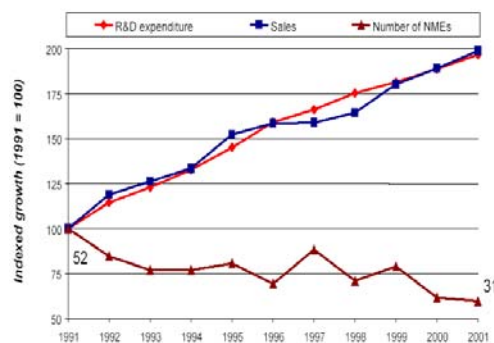
Ruolo della Medchem

- ◆ La sfida non è più nell'identificare una nuova molecola potente e selettiva su un certo target molecolare ma nell' identificazione nel più breve tempo possibile del candidato ideale allo sviluppo che possiede caratteristiche bilanciate ed ottimali di potenza, selettività, PK, tossicità e formulazione
- ◆ Per avere successo questa sfida deve essere affrontata con un approccio multiparametrico parallelo
- ◆ Le metodologie utilizzate dalla medchem saranno di volta in volta selezionate in base all'obiettivo da raggiungere e potranno utilizzare approcci di chimica iterativa o parallela, in soluzione o in fase solida a seconda dei diversi contesti tecnico-sintetici

Drug Disc. & Dev. Process



Efficienza del Processo di R&D nel Farmaceutico



La Crisi del Farmaceutico

- ◆ 80% dei costi di R&D sono attribuibili a fallimenti
- ◆ Meno dell'1% dei programmi di ricerca riesce ad identificare prodotti in grado di accedere al mercato
- ◆ 7 su 10 dei farmaci sul mercato non sono in grado di recuperare gli investimenti iniziali di R&D
- ◆ Per soddisfare le aspettative degli investitori, un'azienda farmaceutica "top ten" dovrebbe portare sul mercato 3 nuovi farmaci all'anno
 - in realtà riesce verosimilmente a portarne soltanto 1
- ◆ Investimenti in R&D raddoppiati dal 1991 al 2001, andando ad incrementare in maniera pesantissima i costi fissi delle aziende

I Drivers del Cambiamento

- ◆ Costo di un nuovo farmaco sempre più in crescita
- ◆ Tempi di Discovery molto lunghi (3-8 anni)
- ◆ Spese in R&D ormai enormi (>50 MLD\$ nel 2003 !)
- ◆ Inefficienza dell'intero processo
- ◆ Elevata compartimentalizzazione e criticità del processo
- ◆ Competenze di settore sempre più sofisticate
- ◆ Competizione esasperata
- ◆ Circa 11 grandi fusioni negli ultimi 6 anni
- ◆ Circa 15 grandi "players" rimasti
- ◆ Apparentemente destinati a diventare non più di 10 nei prossimi anni

I Limiti delle “Merger”

- Astra-Zeneca ⇒ **ASTRAZENECA**
 - Pharmacia-Upjohn-Farmitalia-Monsanto-Searle ⇒ **PHARMACIA**
 - Hoechst-Marion-Roussel-Dow-Lepetit-Rhone Poulenc ⇒ **AVENTIS**
 - Sandoz-Ciba-Geigy ⇒ **NOVARTIS**
 - Pfizer-Warner Lambert-Parke Davis ⇒ **PFIZER**
 - Sanofi-Sintelabò ⇒ **SANOFI**
 - Akzo-Organon ⇒ **AKZO**
 - Roche-Boehringer Mannheim ⇒ **ROCHE**
 - SmithKline Beecham-GlaxoWellcome (Gennaio 2000) ⇒ **GSK**
 - Pfizer-Pharmacia (Luglio 2002) ⇒ **PFIZER**
 - Sanofi Sintelabò-Aventis (Gennaio 2004) ⇒ **SANOFI-AVENTIS**
- ◆ Difficoltà di integrazione post-merger tra gruppi con diverse culture aziendali
 - ◆ Difficoltà nella gestione integrata ed efficiente del processo di R&D in strutture molto grandi e multicentro



Perché Outsourcing in R&D

- ◆ Necessità di strutture organizzative flessibili, dinamiche e prive di burocrazia
- ◆ Difficoltà di procedere ad ulteriori investimenti (costi fissi) a causa della evidente crisi di mercato
- ◆ Iper-specializzazione di alcune competenze
- ◆ Veloce cambiamento dei programmi di ricerca (*quick-in/quick-out approach*)
 - Dinamicità delle richieste dei clienti interni
 - Difficoltà nella gestione della dinamicità, anche legata a problematiche motivazionali dei ricercatori



Perché Outsourcing in MedChem

- ◆ Per le “*big pharma*”, necessità di “manpower” di medicinal chemistry con competenze di eccellenza
 - Completamento del progetto genoma umano
 - Circa 35.000 geni disponibili
 - Circa 3500 - 5000 target molecolari “*drugable*” e “*physiologically relevant*” per un intervento terapeutico a fronte dei 500 meccanismi di azione dei farmaci attualmente in commercio
- ◆ Per le “*medium size e small pharma*”, difficoltà di accedere alle tecnologie ed expertise di automazione in chimica parallela e combinatoria



Nuovi Modelli di Business

- ◆ **Spin-off**
 - Nati dal fenomeno delle M&A
 - Esperienze di “*management buy-out*” originate dalla cessione di attività specifiche a gruppi di managers dell'azienda che diventano imprenditori (fortissima componente di team)
 - Esperienze facilitate dalla casa madre mediante la cessione di:
 - Personale selezionato
 - Competenze
 - Strumentazioni
 - Contratti
 - Talvolta proprietà intellettuale e know-how (Drug Discovery)
 - Spesso supportate da Venture Capitals (VC)



Nuovi Modelli di Business

- ◆ **Start-up**
 - Esperienze che nascono dalle competenze eccezionali, dal carisma e dallo spirito di imprenditorialità di singoli individui
 - Esperienze ad altissimo rischio perché partono in perdita e devono raggiungere il punto di break-even
 - Talvolta facilitate da gruppi industriali o aziende di tecnologia mediante cessione o comodato di:
 - Strumentazioni
 - Contratti



I Nuovi “Contract Shops”

- ◆ Competenze intellettuali eccezionali
- ◆ Strumentazione d'avanguardia
- ◆ Dimensioni ottimali (25-250 dipendenti)
 - Flessibilità ed adattabilità al mercato
 - Massa critica adeguata per garantire alta probabilità di successo
- ◆ Assoluto rispetto dei contratti
 - Eccellenza della prestazione
 - Rispetto dei tempi concordati
 - Rigore nella segretezza e confidenzialità dei dati
- ◆ Forte motivazione individuale attraverso politiche di incentivazione al risultato a tutti i livelli (MBO) e talvolta azionariato diffuso



Qualche Esempio in Italia

- ◆ Biosearch (Gerenzano, spin-off di Aventis) ⇒ **Vicuron**
- ◆ Newron Pharmaceuticals (Bresso, spin-off di Pharmacia)
- ◆ Novuspharma (Bresso, spin-off di Boeringher-Manheim)
⇒ **Cell Therapeutic**
- ◆ Axxam (Milano, spin-off di Bayer AG)
- ◆ NiKem Research (Baranzate, spin-off di GSK)
- ◆ BioXell (Milano, spin-off di Roche)
- ◆ Primm (Milano, start-up)
- ◆ Areta (Gerenzano, start up)
- ◆ Siena Biotech (Siena, start-up)
- ◆ C4T (Roma, Scrl, start-up)
- ◆ Genextra/Congegna (Milano, start-up)
- ◆ Lay Line Genomics (Roma, start-up)
- ◆ Shardna (Cagliari, start-up)

..... tutte dal 1996 in poi.....

