



SVILUPPO DI FARMACI: VELOCITÀ E QUALITÀ

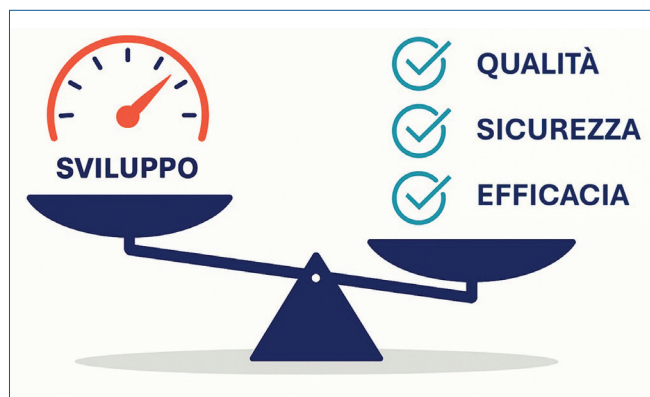
Lo sviluppo di nuovi farmaci richiede tempi lunghi, costi elevati e presenta un alto rischio di fallimento. Per ridurre il time-to-market servono nuovi modelli basati su piattaforme tecnologiche, digitalizzazione, strategie CMC e approcci risk-based, garantendo al contempo qualità, sicurezza ed efficacia.



Lo sviluppo di un nuovo farmaco richiede tipicamente una decina di anni e investimenti dell'ordine di miliardi di euro. Nonostante i notevoli progressi nella ricerca biomedica, solo un ridotto numero di candidati che entrano in fase clinica raggiunge l'approvazione regolatoria e quindi viene immesso sul mercato. In questo contesto, la necessità di accelerare lo sviluppo rimane una priorità strategica per l'industria farmaceutica, sia per rispondere a bisogni medici insoddisfatti sia per rimanere competitivi. Tuttavia, la velocità non può essere perseguita a scapito della qualità, della sicurezza dei pazienti o della robustezza e integrità scientifica dei dati prodotti. Un'accelerazione efficace dipende dal giusto compromesso tra velocità e affidabilità nello sviluppo. Le barriere all'accelerazione sono molteplici e interconnesse. Dal punto di vista scientifico, la comprensione incompleta

delle malattie e la limitata predittività dei modelli preclinici rendono difficile anticipare l'efficacia e la sicurezza nell'uomo. Per questo, sul piano clinico, gli studi sono spesso caratterizzati da elevata complessità, difficoltà di arruolamento e tassi di fallimento elevati. A ciò si aggiungono requisiti regolatori sempre più stringenti, che richiedono dati solidi e ben documentati. Infine, le inefficienze operative, legate a sequenzialità delle attività, vincoli di capacità e frammentazione organizzativa, contribuiscono ad allungare ulteriormente i tempi di sviluppo.

Le funzioni aziendali che fanno capo alle attività di *Chemistry, Manufacturing, and Controls* (CMC) rappresentano un pilastro fondamentale nello sviluppo farmaceutico. Esse comprendono l'insieme delle attività scientifiche e tecniche necessarie per garantire che un farmaco sia prodotto in modo coerente, sicuro, efficace e conforme agli standard regolatori, dalla fase di ricerca all'entrata in commercio. La funzione CMC svolge un ruolo determinante nel percorso critico dello sviluppo, soprattutto durante le fasi iniziali del *drug development*. Decisioni tardive o dati incompleti in ambito CMC possono generare ritardi significativi e *rework/re-design* nelle fasi successive. Al contrario, l'integrazione delle competenze CMC già durante la selezione dei *lead candidates* consente di valutare la fattibilità di sviluppo in parallelo alla generazione dei dati non clinici e pre-clinici, evitando decisioni tardive che possono dar luogo a ritardi di progetto significativi. L'anticipato coinvolgimento delle competenze CMC aiuta nella selezione del *lead compound*, consentendo di individuare rapi-



damente rischi di formulazione, processo e materiali, e definendo strategie di sviluppo più solide. Questo processo consente una definizione più efficace del *quality target product profile* desiderato e favorisce un migliore allineamento tra tutte le funzioni CMC nello sviluppo del prodotto finale. L'*early CMC engagement* permette principalmente di valutare in anticipo gli attributi critici dei materiali (CMA) e i relativi rischi di sviluppabilità, come polimorfismo, solubilità, stabilità fisico-chimica e scalabilità dei processi produttivi. Ad esempio, per un composto a bassa solubilità, la caratterizzazione precoce delle forme solide e della loro sensibilità alle condizioni di processo consente di selezionare fin dall'inizio una strategia formulativa compatibile con lo sviluppo clinico accelerato, riducendo la necessità di riformulazioni in fase avanzata. Un esempio comune è l'avvio anticipato di attività CMC parallele, come lo sviluppo preliminare della sintesi e della formulazione clinica, utilizzando approcci *risk-based*.

Attività normalmente sequenziali possono essere sovrapposte o semplificate ottimizzando il numero di batch prodotti e adottando pacchetti analitici minimi per le prime sottomissioni, pur garantendo un controllo adeguato alla fase di sviluppo.

Nel maggio 2024, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha pubblicato la *draft guidance* relativa al **"Platform Technology Designation Program for Drug Development"**, che definisce un quadro regolatorio formale per il riconoscimento di *"tecnologie di piattaforma"* nell'ambito dello sviluppo dei farmaci. Il programma, istituito ai sensi della sezione 506K del *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, è progettato per favorire efficienze nello sviluppo, nella produzione e nella revisione regolatoria dei pro-

dotti che incorporano una piattaforma designata. Il *platformization approach* rappresenta un cambiamento strutturale nel modo in cui le tecnologie di sviluppo e produzione vengono concepite, passando da un modello *"farmaco-specifico"* a un modello riutilizzabile e scalabile. Con questo approccio, una tecnologia adeguatamente caratterizzata e riproducibile può essere impiegata su diversi prodotti, permettendo di ottimizzare sia il numero degli studi che i tempi di sviluppo. Tra gli esempi citati rientrano le *lipid nanoparticle (LNP) platforms*, le piattaforme per anticorpi monoclonali e le piattaforme per siRNA basate su coniugati chimicamente definiti, come GalNAc. Dal punto di vista CMC, la *platformization* consente di riutilizzare dati di conoscenza pregressa (ad esempio su processo, controllo qualità e stabilità), riducendo la necessità di ripetere studi completi per ogni nuovo farmaco. La FDA riconosce che ciò può tradursi in una revisione regolatoria più efficiente, in particolare quando il dialogo con l'Agenzia viene avviato precocemente e la piattaforma viene discussa nel contesto delle milestone di sviluppo e sottomissione dei documenti regolatori. In questo scenario, la *platformization* non è solo una leva tecnica, ma anche un acceleratore strategico, poiché permette di allineare sviluppo, produzione e interazioni regolatorie lungo un percorso standardizzato, mantenendo al contempo la flessibilità necessaria per adattarsi alle specificità del singolo prodotto.

La digitalizzazione sta rivoluzionando in modo profondo e strutturale lo sviluppo farmaceutico, trasformando attività storicamente sperimentali in processi sempre più guidati dai dati. L'uso combinato di modelli statistici avanzati, simulazioni in silico, tecnologie *digital twin* e strumenti di intelligenza artificiale permette di ridurre il numero di esperimenti di laboratorio necessari, accelerare il *decision making* e migliorare la comprensione dei processi lungo l'intero ciclo di sviluppo. In ambito CMC, la modellazione predittiva trova applicazione in numerose aree critiche: dalla valutazione della stabilità a lungo termine, all'identificazione dei parametri di processo più sensibili, fino all'ottimizzazione delle formulazioni e dei metodi analitici. Questi approcci consentono, ad esempio, di prevedere la degradazione del principio attivo senza attendere i classici studi di stabilità *real-ti-*



me, o di stimare il comportamento del processo in scala produttiva partendo da pochi esperimenti in laboratorio. Un beneficio particolarmente rilevante riguarda la capacità di anticipare rischi e variabilità: la disponibilità di modelli predittivi consente di esplorare scenari estremi, identificare potenziali *failure modes* e progettare esperimenti più mirati e informativi. Sebbene l'impatto sull'accelerazione *end-to-end* sia spesso più evidente a livello di singole attività, ad esempio la riduzione dei cicli sperimentali o l'ottimizzazione dei parametri critici, i benefici cumulativi risultano significativi: maggiore qualità delle decisioni, riduzione del rischio operativo, aumento della produttività dei laboratori e una migliore pianificazione delle attività regolatorie. L'adozione di tecnologie digitali crea inoltre nuove opportunità nella gestione delle interazioni con le autorità regolatorie, che mostrano un crescente interesse verso approcci basati su modelli, *digital evidence* e strategie di sviluppo predittivo. L'utilizzo documentato di modelli validati può supportare le richieste di flessibilità regolatoria, facilitare il *rational design space* e rafforzare il dossier in termini di comprensione e controllo del processo. Un prerequisito fondamentale per sfruttare appieno queste innovazioni è la disponibilità di dati di qualità, strutturati e interoperabili. Una strategia di *data management* ben definita - con attributi chiari, tracciabilità, integrazione e governance - è essenziale per sfruttare davvero i sistemi digitali. Serve anche una cultura organizzativa innovativa che unisca competenze scientifiche, digitali e regolatorie, adottando pratiche più veloci, predittive e collaborative.

La selettiva esternalizzazione delle attività CMC costituisce un'ulteriore opportunità strategica per accelerare lo sviluppo, soprattutto nelle prime fasi di sviluppo e in contesti caratterizzati da stringenti tempistiche. La scelta di esternalizzare non si basa esclusivamente su limitazioni di risorse interne, ma è sempre più influenzata dall'esigenza di accedere a competenze specialistiche, tecnologie non disponibili internamente e modelli operativi maggiormente flessibili. In ambito di *early development*, il ricorso a partner esterni qualificati consente di avviare rapidamente attività critiche quali produzione GMP per *First-in-Human studies*, sviluppo di formulazioni complesse o implementazione di tecnologie avanzate, riducendo i tempi di setup. Se ben governata, l'esternalizzazione permette inoltre una maggiore flessibilità nel bilanciamento del rischio (ad esempio evitando investimenti irreversibili nelle fasi di maggiore incertezza) e favorisce l'allineamento delle tempistiche CMC con programmi clinici accelerati, senza compromettere robustezza scientifica e conformità regolatoria.

In sintesi, accelerare lo sviluppo dei farmaci richiede più di una semplice rapidità: serve un approccio intelligente, integrato e orientato alla gestione del rischio. Le esperienze dimostrano che i progetti di maggiore successo combinano diversi fattori, come il coinvolgimento anticipato delle funzioni CMC, l'uso di piattaforme, la digitalizzazione e la collaborazione tra diverse aree. Qualità, sicurezza ed efficacia restano fondamentali; soltanto una solida base scientifica e processi affidabili garantiscono una crescita sostenibile. L'unione tra tecnologia, *smart risk taking* e rigore scientifico rappresenta un fattore essenziale per la competitività futura nel settore farmaceutico.

Drug Development: Speed and Quality

Developing new drugs is time-consuming, expensive, and carries a high risk of failure. Reducing time to market requires new models based on technology platforms, digitalization, CMC strategies, and risk-based approaches, while ensuring quality, safety, and efficacy.