

# XXXVI CONGRESSO NAZIONALE SIFO



IL FARMACISTA PER  
**Scelte Interventi Futuro Outcome**

sanita' elettronica - telemedicina  
ottimismo  
scienza  
ostacoli da superare  
specializzazione  
spesa farmaceutica  
organizzazione  
ideali  
oggettività'  
interventi sanitari (lea)  
operatività'  
facilitatore  
fattibilità'  
stabilizzazione  
sostenibilità  
sindacare  
solidità'  
farmacista clinico  
funzione (garanzia della)  
fiducia  
sana' scientifica  
sofferenza  
solidarietà'  
sinergia  
informatizzazione  
federalismo  
sprechi (evitare) - migliore allocazione risorse  
immagine  
interloquire  
sentimento  
offerta  
sintesi  
informativa  
industria  
somministrazione  
(in)visibilità'  
farmacista di reparto  
integrazione ospedale - territorio  
ordine  
innovazione  
italia  
interazione  
onestà intellettuale  
sistema  
farmacopea  
farmacista  
internazionalità' (apertura)  
sostegno  
fantasia  
integrità'  
origini  
istituzioni  
forza  
sperimentazione clinica  
operatori sanitari  
staffetta generazionale (valorizzazione esperienza)  
integrazione tra professioni  
investimento  
stakeholders  
strumenti  
sicurezza del farmaco  
obiettivi di salute  
sicurezza del paziente  
soluzioni - specificità della funzione  
operatori del farmaco  
omogeneità'  
formulazioni  
facilitatore  
saper essere  
servizio  
interazione  
intelligenza professionale  
formazione  
scuola

Catania,  
Centro Congressuale Fieristico  
Culturale "Le Ciminiere"  
22-25 OTTOBRE 2015



**XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO**

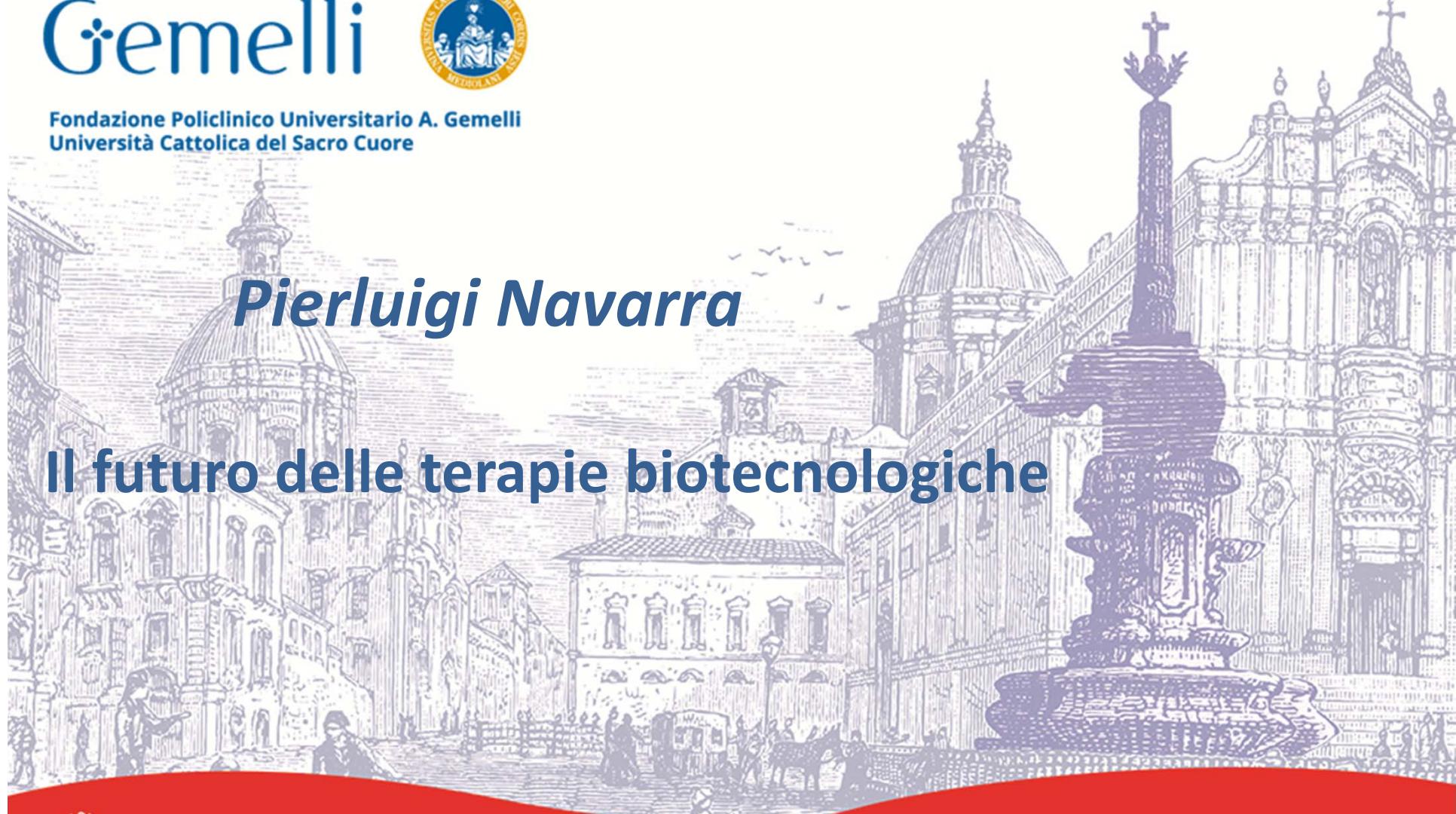
**Gemelli**



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli  
Università Cattolica del Sacro Cuore

*Pierluigi Navarra*

**Il futuro delle terapie biotecnologiche**



**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



# Farmaco Biotecnologico: esempi

## Ormoni

Insulina umana  
ricombinante

## Proteine

Eritropoietina umana  
ricombinante

## Fattori di crescita

GCSF (Granulocyte  
colony-stimulating  
factor) umano  
ricombinante

## Anticorpi monoclonali

Infliximab  
(CHIMERICO)

Bevacizumab  
(UMANIZZATO)

Adalimumab  
(UMANO)

## Proteine di Fusione

Etanercept



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



## Chemical

### Small molecule (e.g. fluoxetine)

#### Characteristics:

- Size: Small
- Structure: Simple
- Stability: Stable
- Modification: Well-defined
- Characterization: Fully characterized

#### Manufacturing:

- Predictable chemical process that can be copied

#### Development:

- Limited clinical trials (Phase I PK/PD studies)

#### Regulation:

- Interchangeable status with abbreviated procedures in US/EU

## Biologics

### Simple (e.g. omnitrope – hGH)

- Large
- Complex
- Unstable
- Modifiable
- Not fully characterized
- Produced in living organisms
  - Highly sensitive to manufacturing changes
  - High fixed investment
- Significant R&D (cell lines)
- Extensive clinical trials (Phase I and III)
- Pathway defined by EMEA based on comparable status
- No US pathway under BLA

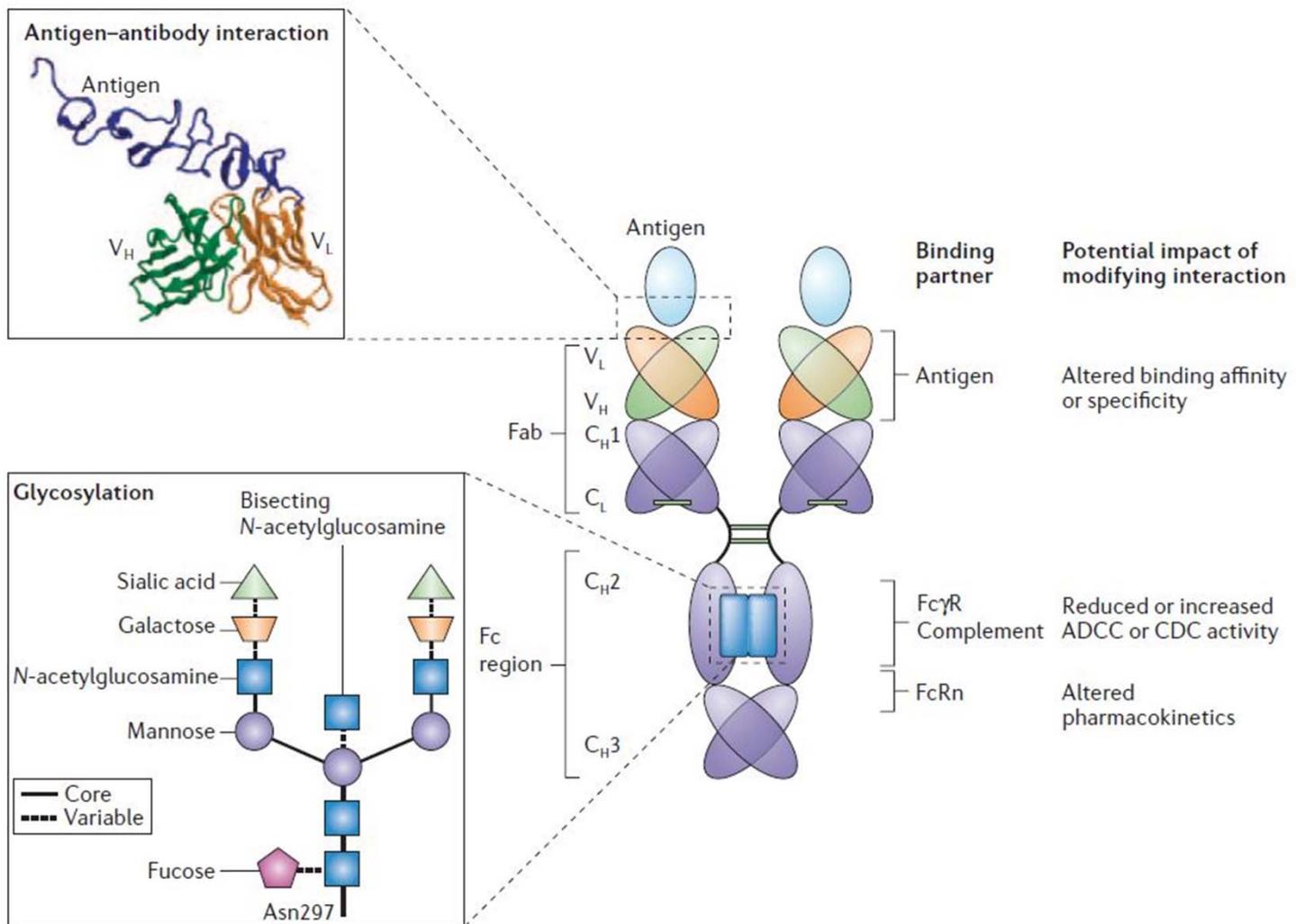
### Complex (e.g. Herceptin - MAb)

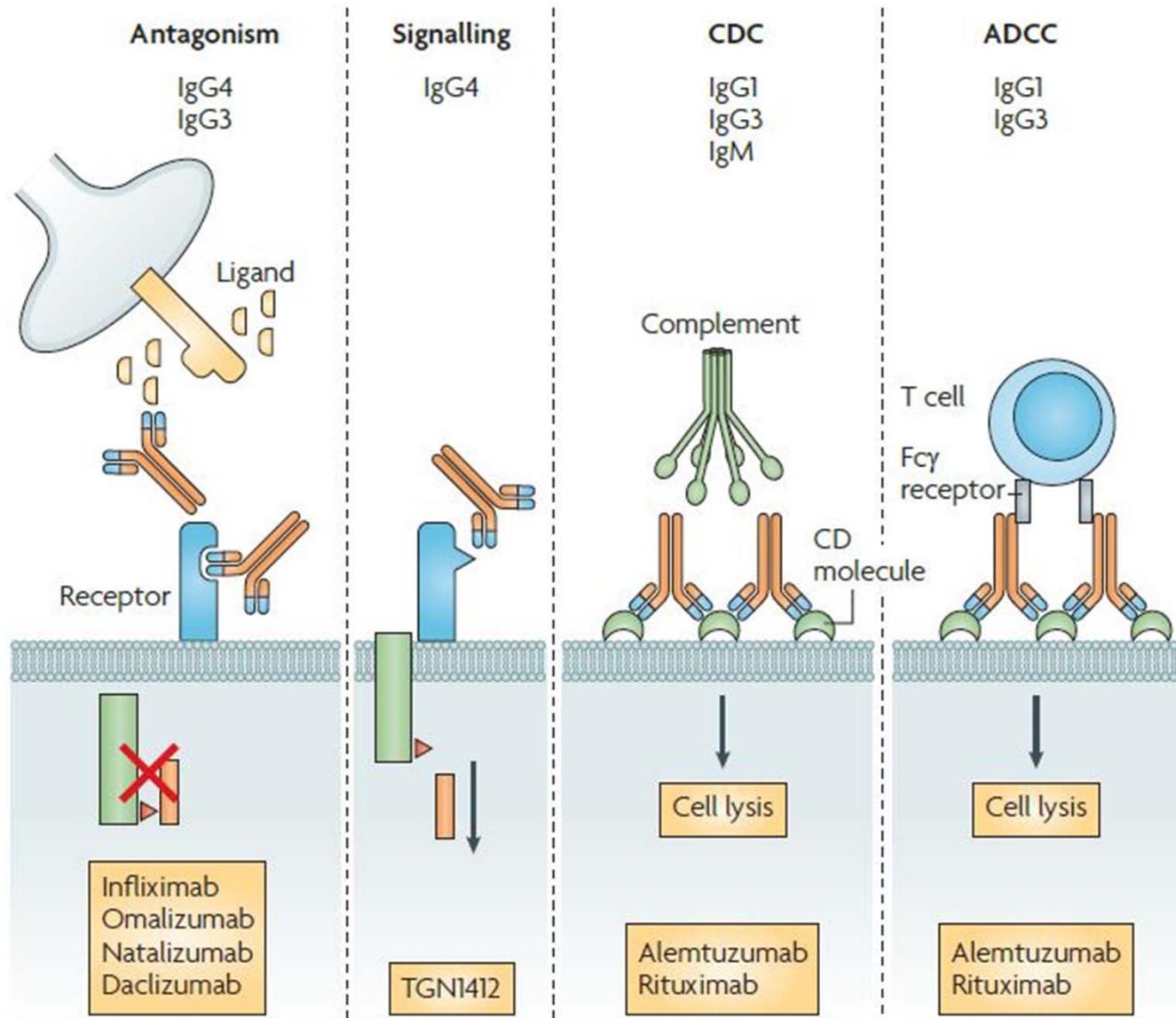
- Greater likelihood of post-translational modification
  - Phosphorylation
  - Glycosylation
  - Acetylation
- Impacts 3D structure, and:
  - Activity / stability
  - Immunogenicity
- Increased costs/risks:
  - Complex manufacturing
  - Regulatory scrutiny
  - Higher burden of proof
- Higher costs reduce number of potential market entrants
  - Revenue potential increases with complexity

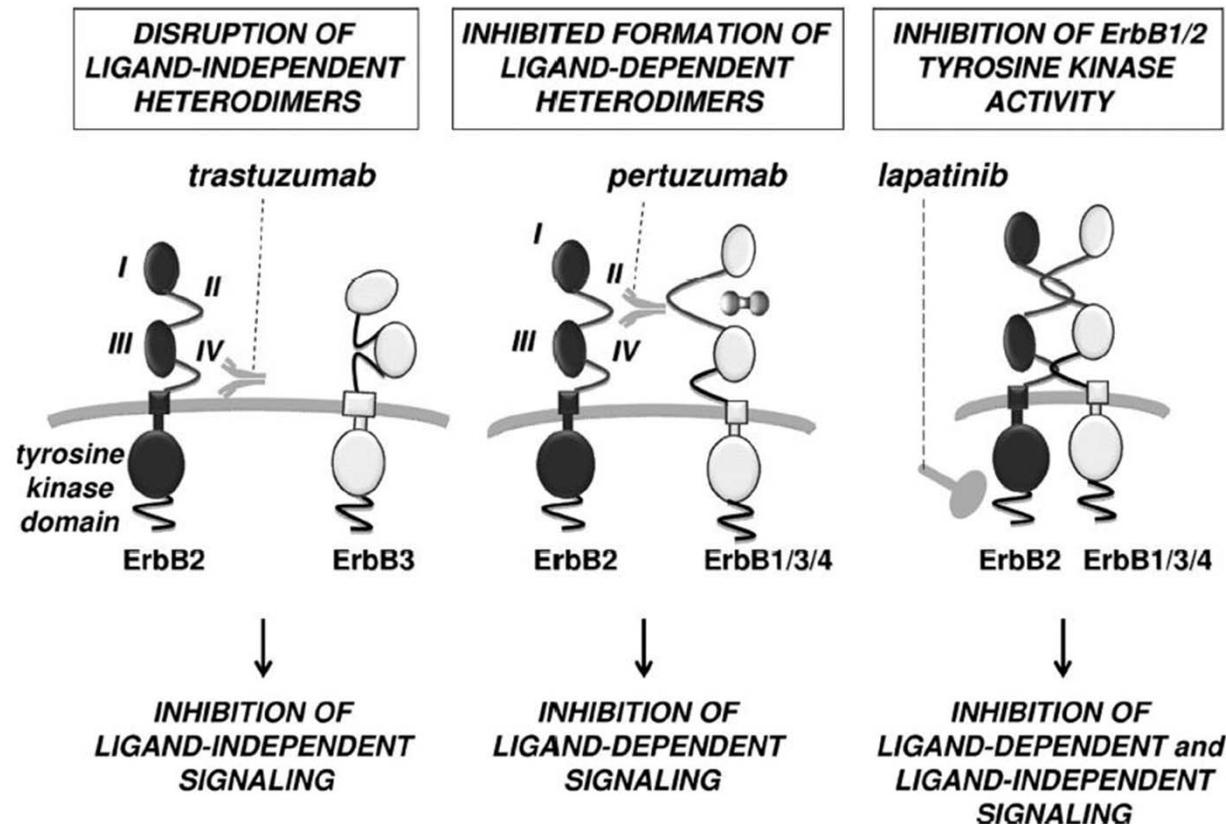


**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie







De Keulenaer G W et al. Circulation Research. 2010;106:35-

46

American  
Heart  
Association®

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.



**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

# Key-words importanti: 'hybridoma'



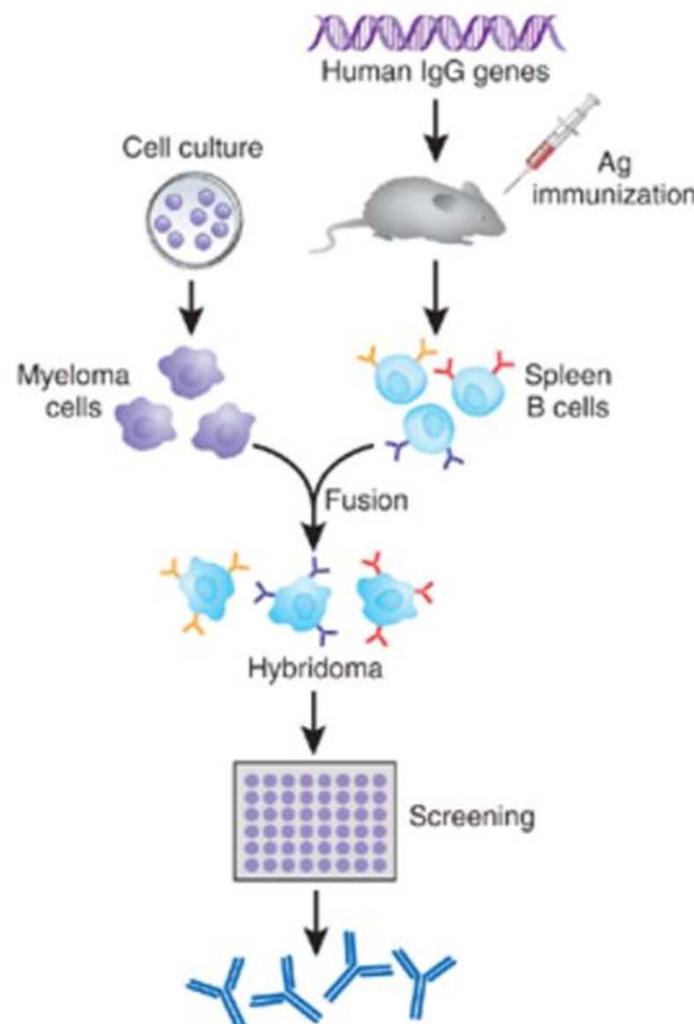
Nature Vol. 256 August 7 1975

## Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity

THE manufacture of predefined specific antibodies by means of permanent tissue culture cell lines is of general interest. There are at present a considerable number of permanent cultures of myeloma cells<sup>1,2</sup> and screening procedures have been used to reveal antibody activity in some of them. This, however, is not a satisfactory source of monoclonal antibodies of predefined specificity. We describe here the derivation of a number of tissue culture cell lines which secrete anti-sheep red blood cell (SRBC) antibodies. The cell lines are made by fusion of a mouse myeloma and mouse spleen cells from an immunised donor. To understand the expression and interactions of the Ig chains from the parental lines, fusion experiments between two known mouse myeloma lines were carried out.

G. KÖHLER  
C. MILSTEIN

MRC Laboratory of Molecular Biology,  
Hills Road, Cambridge CB2 2QH, UK

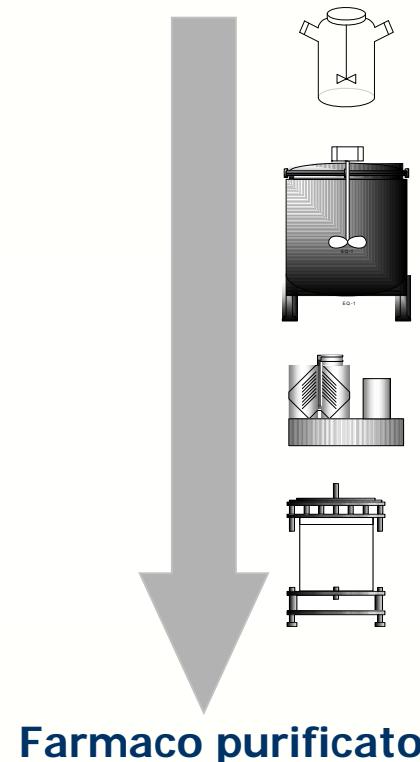


SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

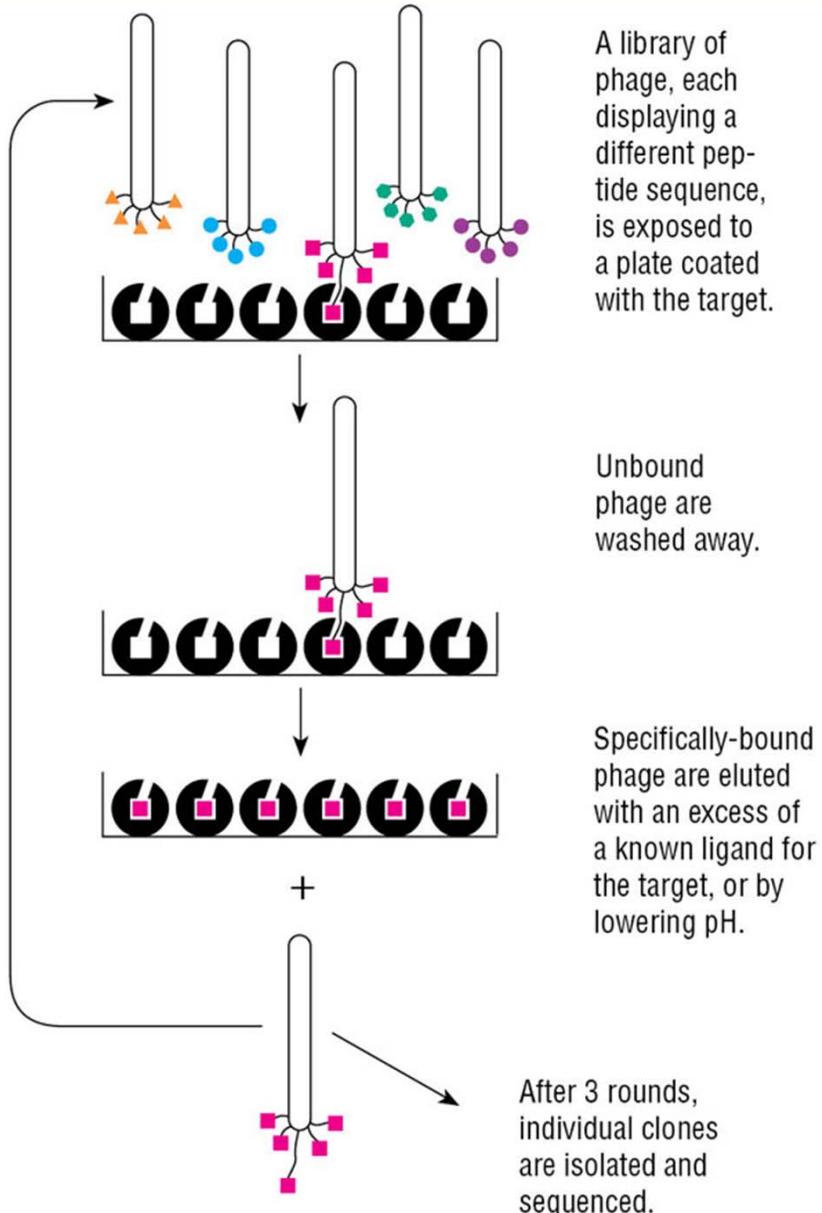
# Lo scale-up alla produzione industriale: “il processo è il prodotto”

KL Karson, Nature biotechnology 2005



Fase Operativa	Specificità di Prodotto
Espansione cellulare	Linea cellulare, terreno di coltura, metodo di espansione
Produzione cellulare nel bioreattore	Linea cellulare, terreno di coltura, condizioni del bioreattore
Recupero per filtrazione o centrifugazione	Condizioni operative diverse
Purificazione per cromatografia	Diverse condizioni di legame ed eluzione cromatografica
Caratterizzazione e stabilità	Differenze di metodi, reagenti e standard di riferimento

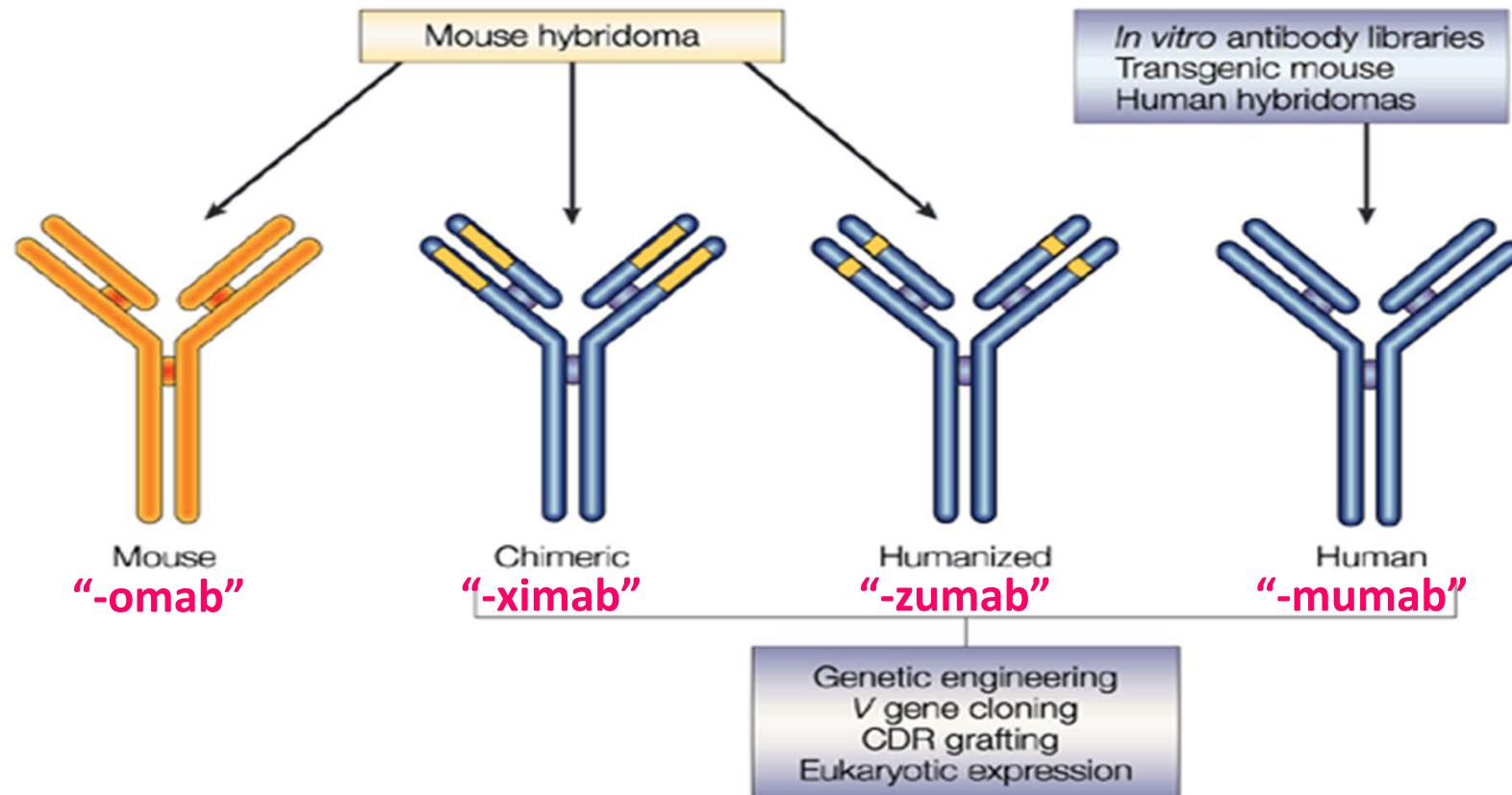
## Key-words importanti: 'phage display library'



**SIFO**

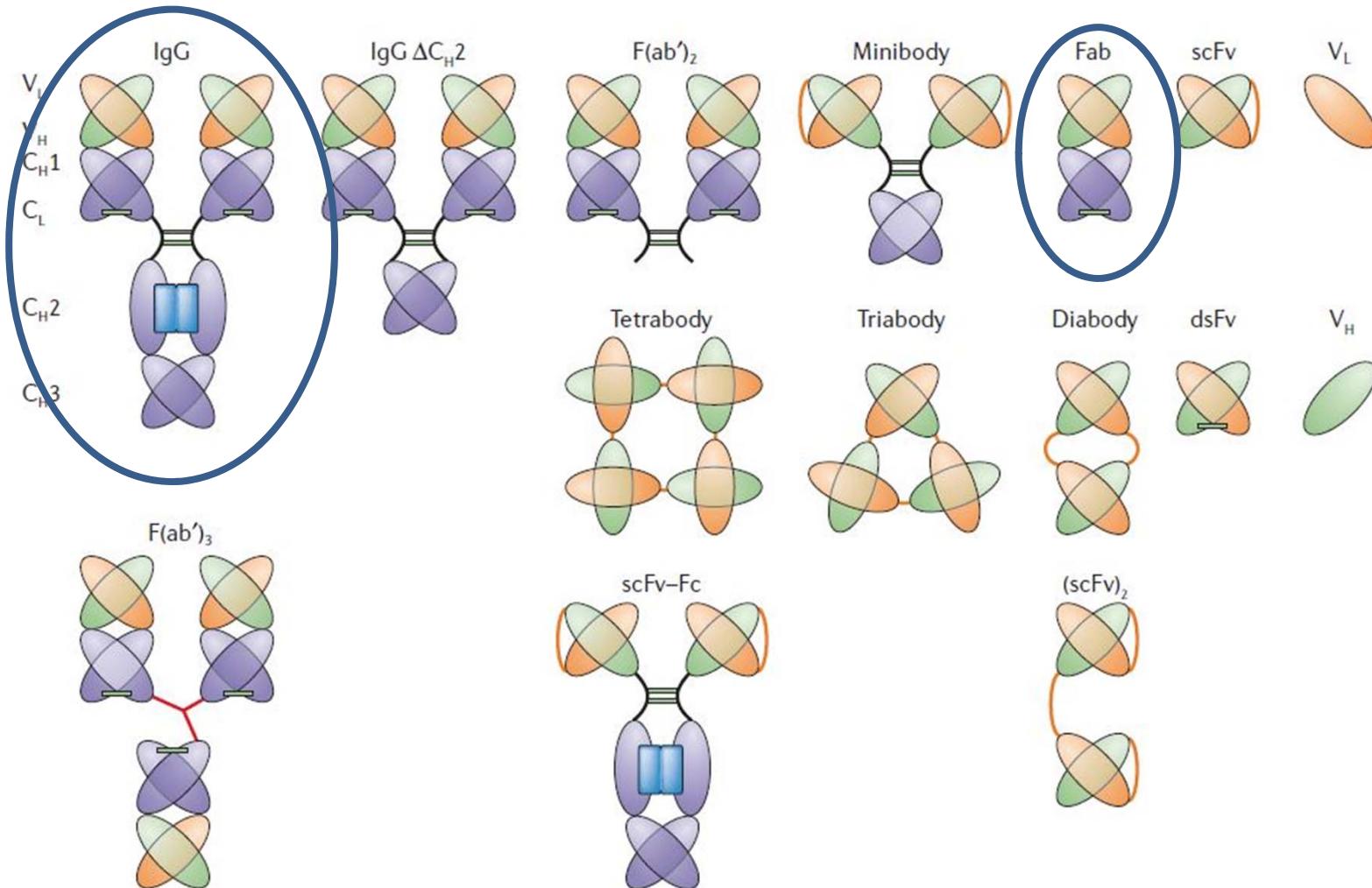
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

# Categorie di anticorpi monoclonali



Nature Reviews | Drug Discovery

# Anticorpi completi e frammenti..



## Un esempio di un frammento diventato famoso



IMPORTANT SAFETY INFORMATION    PRESCRIBING INFORMATION    FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS

**LUCENTIS®**  
RANIBIZUMAB INJECTION

WHAT IS LUCENTIS?    WHY LUCENTIS?    WHAT CAN I EXPECT?    WHAT CAN I DO?

SAFETY FIRST:  
Read about the safety information of LUCENTIS  
› ROLL OVER

What are you here to learn about? ▾



That's my **LUCENTIS®**  
RANIBIZUMAB INJECTION

**Who is LUCENTIS for?**  
LUCENTIS® (ranibizumab injection) is a prescription medicine for the treatment of patients with wet age-related macular degeneration (wAMD), macular edema following retinal vein occlusion (RVO), and diabetic macular edema (DME).

LEARN MORE >

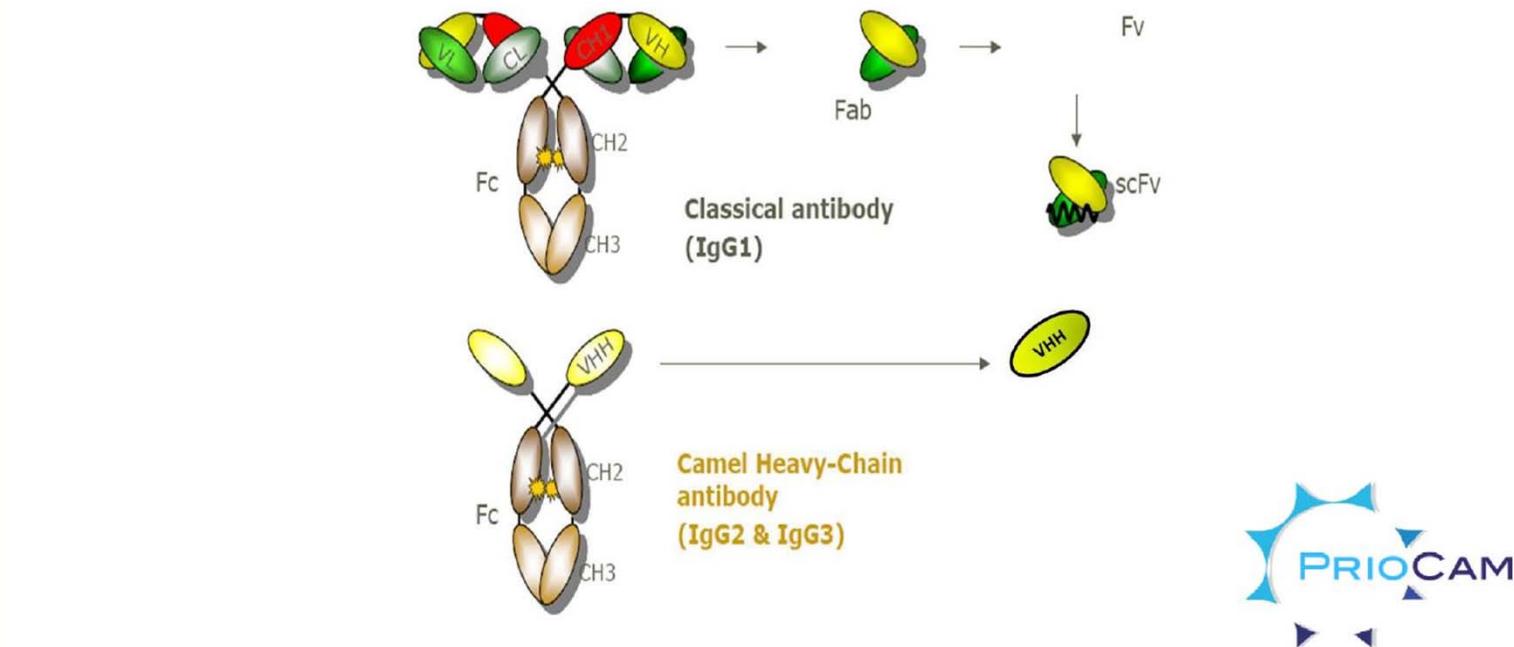


**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



## Unconventional antibodies and derived fragments



Courtesy Dr. Mourad Tayebi D.V.M (Hons) M.Sc Ph.D  
Senior Lecturer; University of Surrey / Founder and CSO; PrioCam LLC (USA)

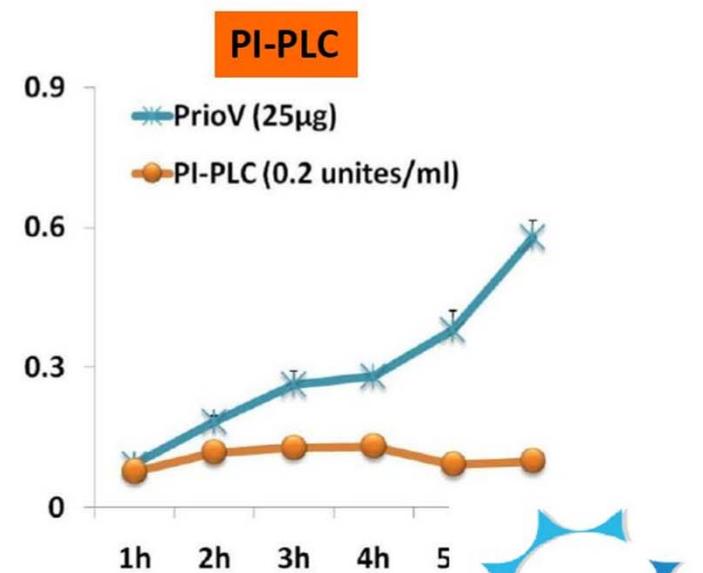
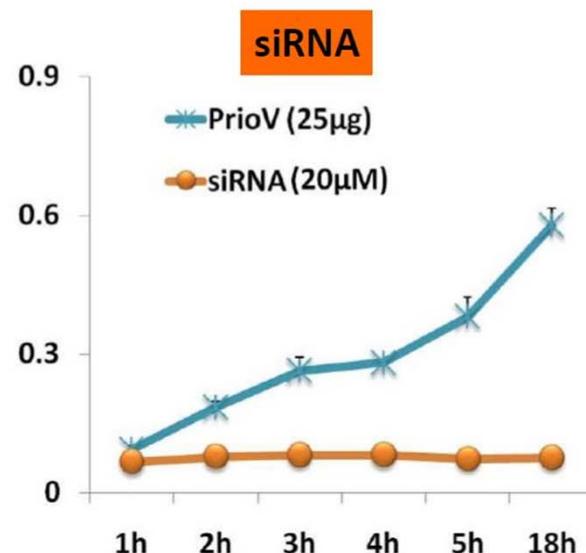


SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



## PrP-specific transmigration of camelid antibodies across the BBB *in vitro*



Courtesy Dr. Mourad Tayebi D.V.M (Hons) M.Sc Ph.D  
Senior Lecturer; University of Surrey / Founder and CSO; PrioCam LLC (USA)

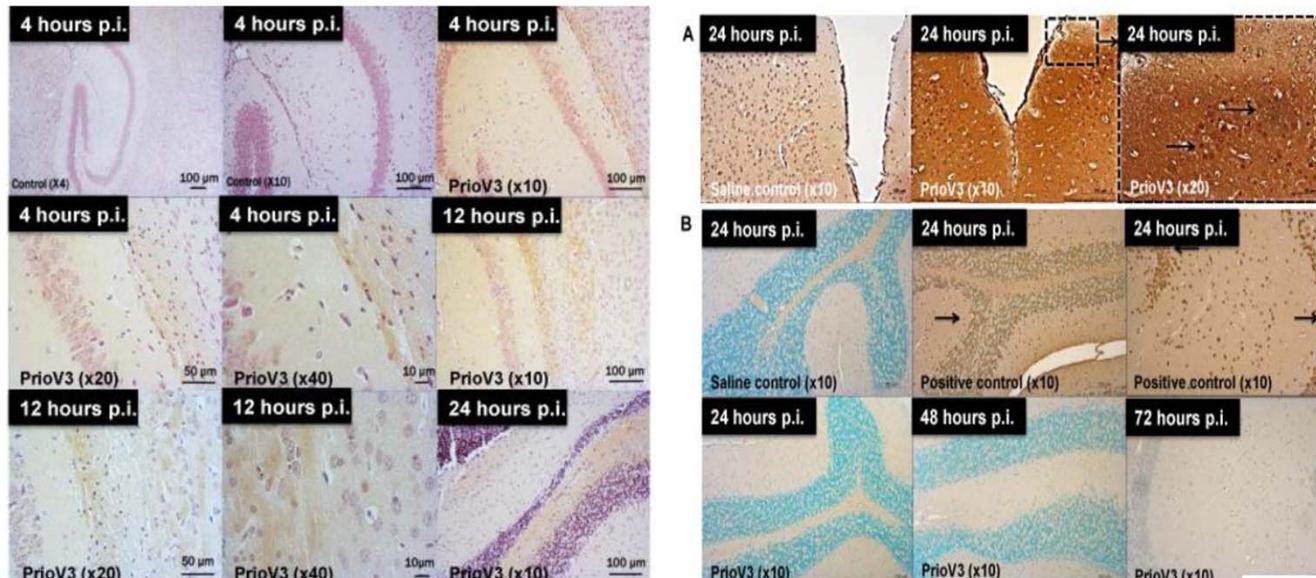


SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



## Bio distribution of camelid antibodies in brain and tissues (i.p.)



David et al. J Neuroimmunol 2014



Courtesy Dr. Mourad Tayebi D.V.M (Hons) M.Sc Ph.D  
Senior Lecturer; University of Surrey / Founder and CSO; PrioCam LLC (USA)



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

## Differenze tra anticorpi convenzionali e a singolo dominio

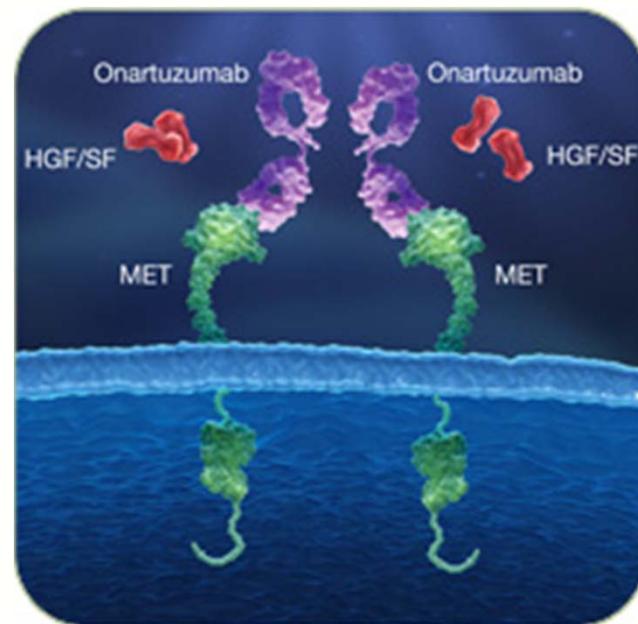
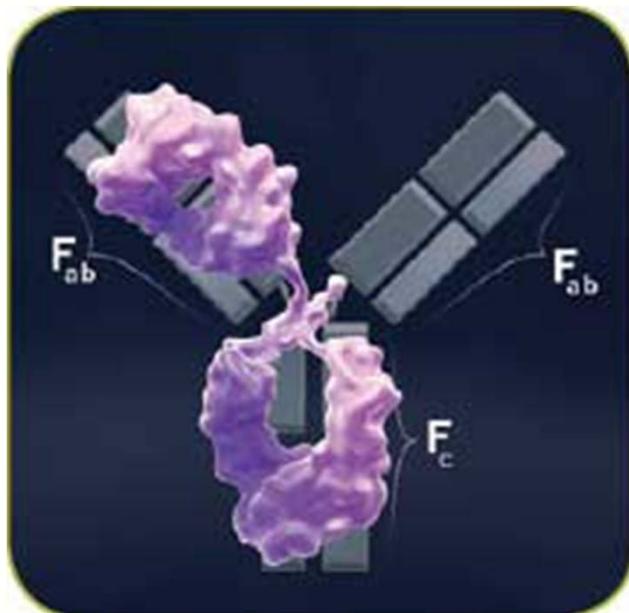


Anticorpi a singolo dominio	Anticorpi convenzionali
Piccoli, un solo dominio della catena pesante (VHH) ~13 kDa	Grandi, entrambe le catene leggere e pesante ~120-150 kDa
Richiedono una sola subunità monomerica VHH per il legame con l'antigene	Richiedono entrambe le catene per il legame con l'antigene e la stabilità
Altamente suscettibili di processi di ingegnerizzazione a valle	Relativamente poco flessibili all'ingegnerizzazione per via della complessa struttura
Mantengono stabilità ed efficacia anche a temperature e pH estremi	Non sono stabili a pH e temperature estreme
Diverse vie di somministrazione	Somministrati per iniezione, non possono essere somministrati per via orale
Facili da produrre in sistemi microbici e fungini	Impegnativi e costosi da produrre

## Onartuzumab

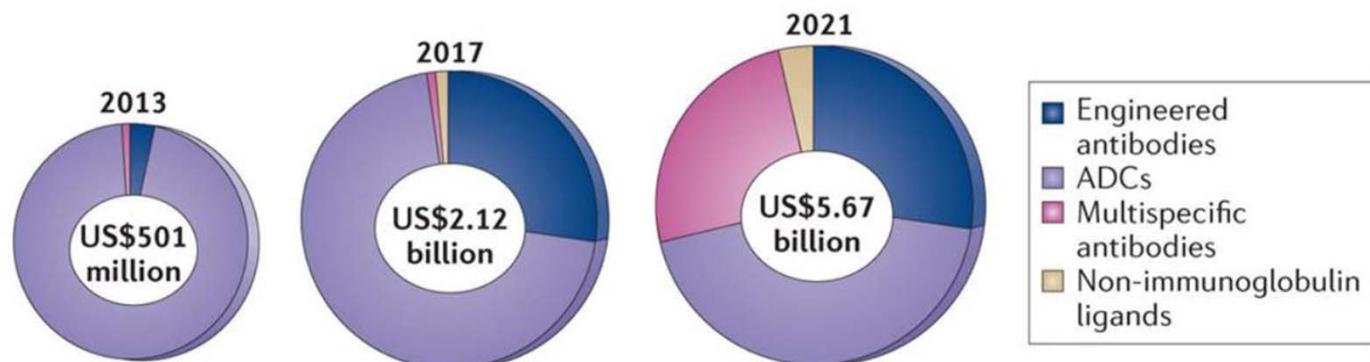


- **Monovalent (one-armed), monoclonal antibody** designed to bind to MET and inhibit Hepatocyte Growth Factor / Scatter Factor (HGF/SF) binding
- Traditional bivalent antibodies to MET potentially activate, rather than inhibit, MET signaling by inducing MET dimerization.
- In contrast, the monovalent design of **onartuzumab inhibits HGF/SF binding** without inducing MET dimerization.
- **Onartuzumab has demonstrated antitumor activity in preclinical analyses and under evaluation in phase III clinical trials for NSCLC and GC**





## Next Generation Antibodies: Future Market Prospect



Nature Reviews | Drug Discovery



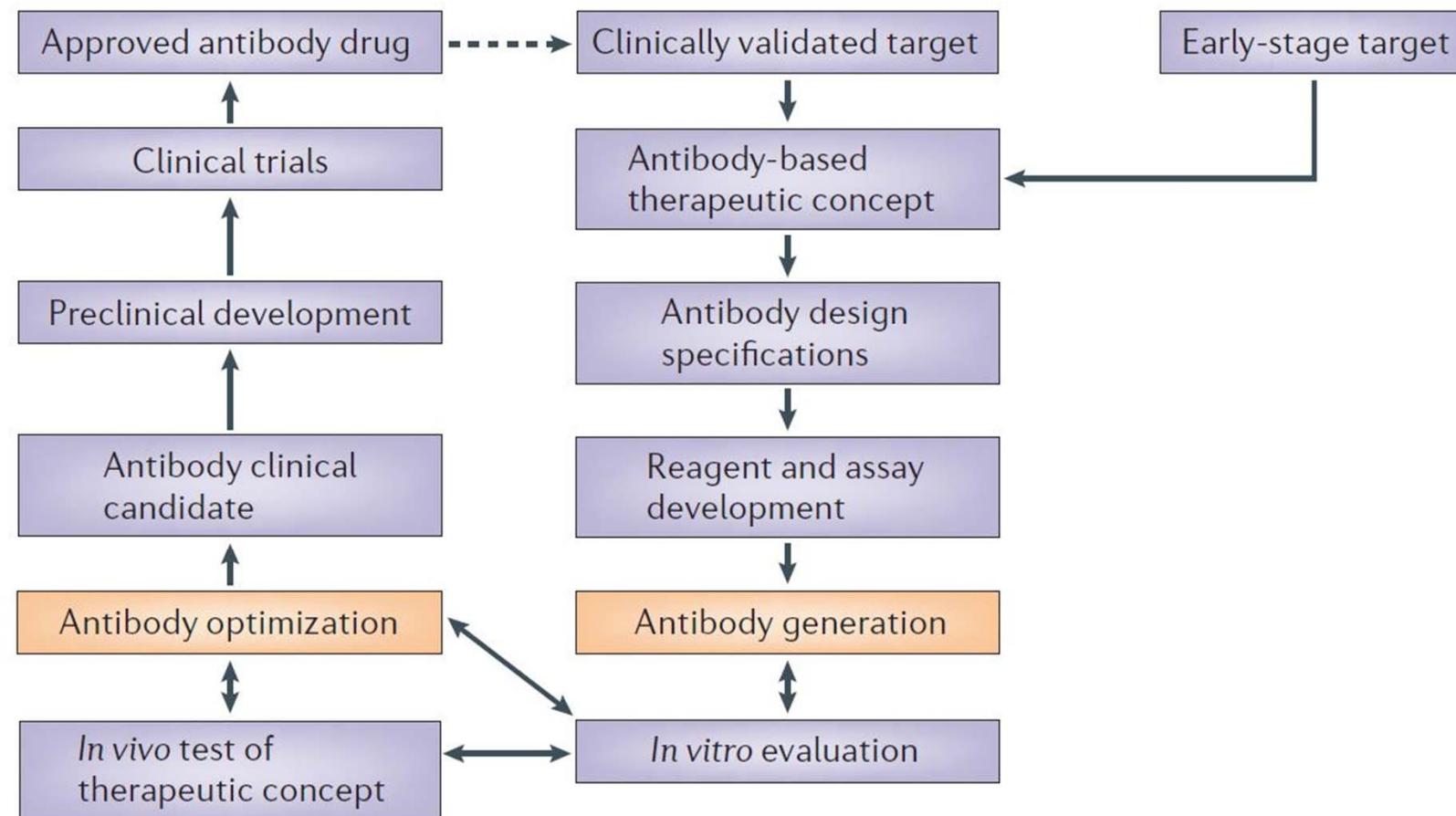
Courtesy Dr. Mourad Tayebi D.V.M (Hons) M.Sc Ph.D  
Senior Lecturer; University of Surrey / Founder and CSO; PrioCam LLC (USA)



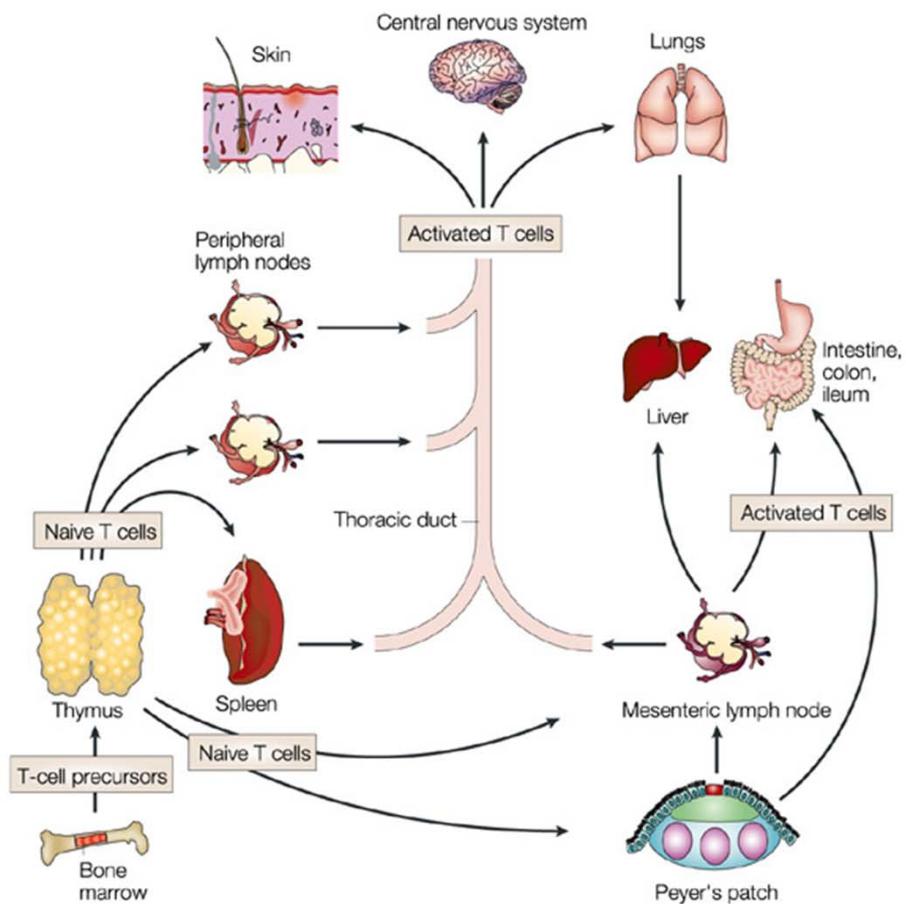
SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

# Schema generale dello sviluppo di un MoAB



# Un esempio di '*clinically validated target*'

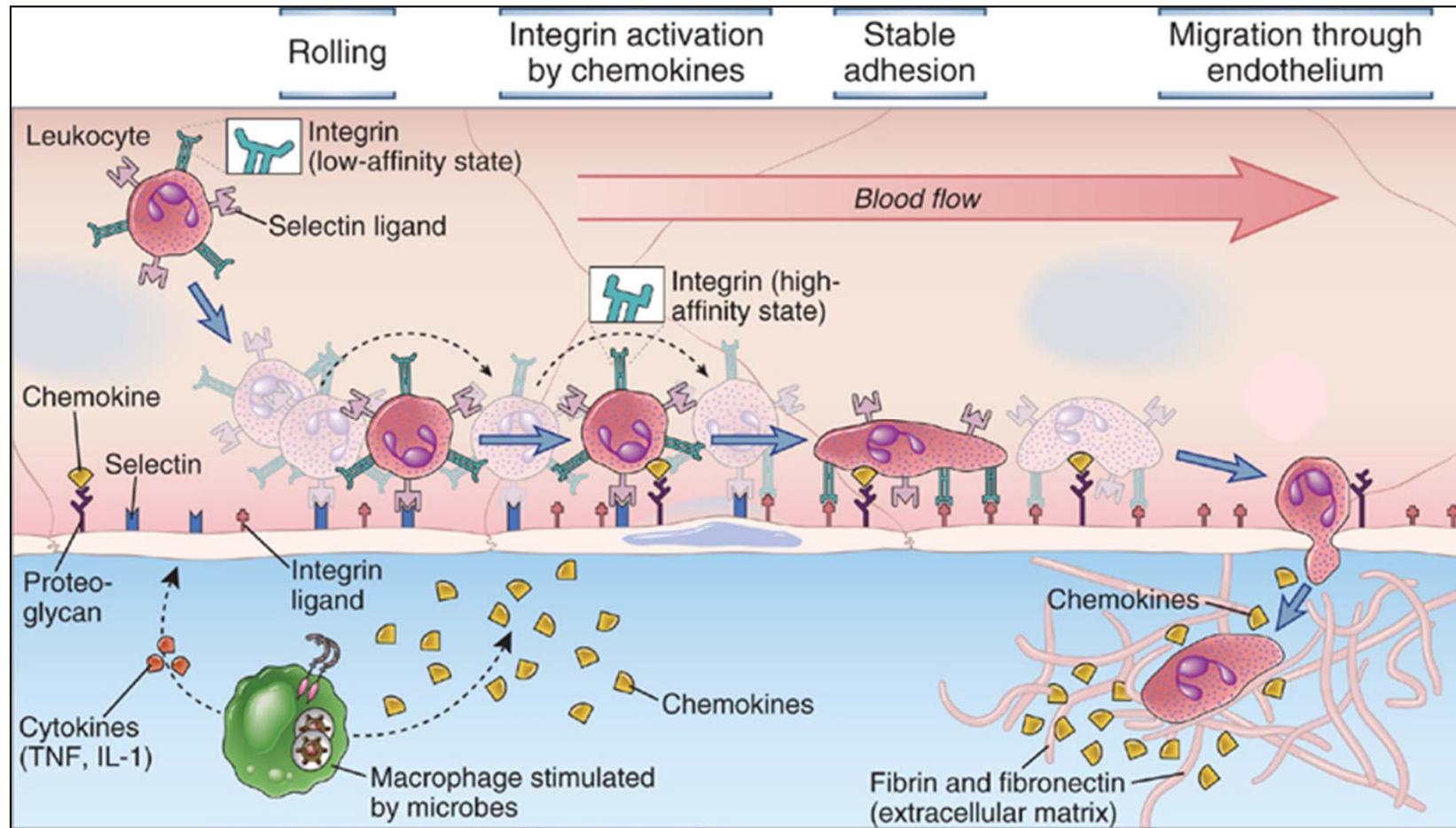


## T-Cells:

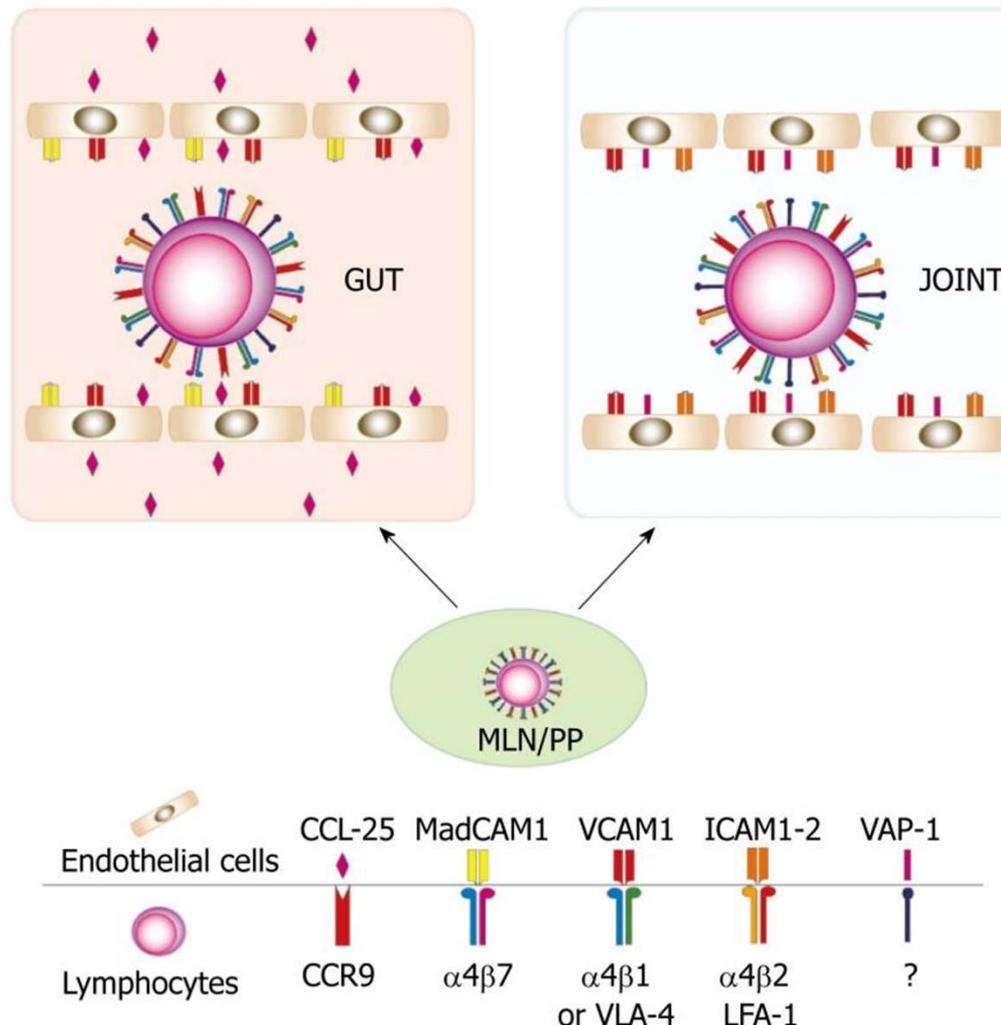
- Originate in the bone marrow, mature in the thymus
- Migrate to peripheral lymphoid tissue
- Activated in peripheral lymphoid tissue
- Activated T-cells re-circulate via the lymphatic system to sites of inflammation

Ley K & Kansas GS. Nature Rev Immunol 2004; 4: 325-36.  
Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2004

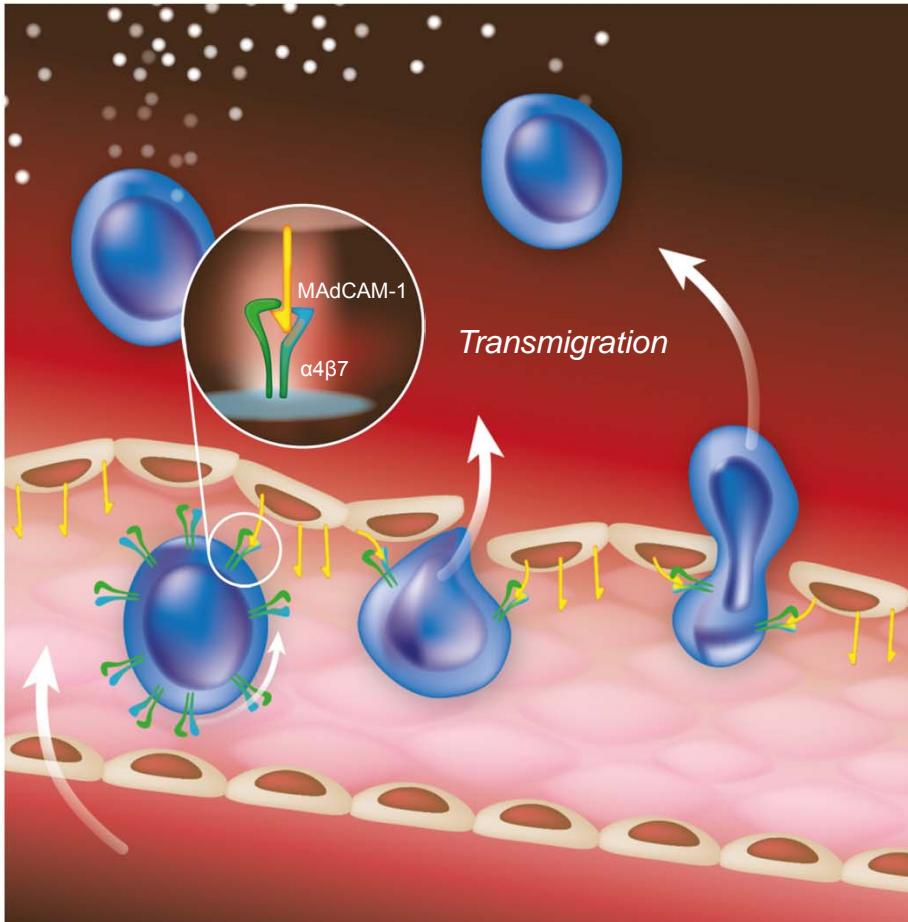
## Un esempio di '*clinically validated target*'



## Un esempio di '*clinically validated target*'



## Un esempio di '*clinically validated target*': il meccanismo d'azione di vedolizumab



- Lymphocytes adhere to endothelial cells using integrins when homing to sites of inflammation.
  - The  $\alpha_4\beta_7$  integrin is expressed on a subset of T-Cells that specifically interacts with MAdCAM-1 in the gut
- Adhesion facilitates lymphocyte migration into the GI tissue.
- These lymphocytes recruit and activate additional inflammatory cells

Peyrin-Biroulet L, et al. Lancet. 2008;372:67-81.  
Briskin, M, et al. Am J Pathol. 1997; 151: 97-110.



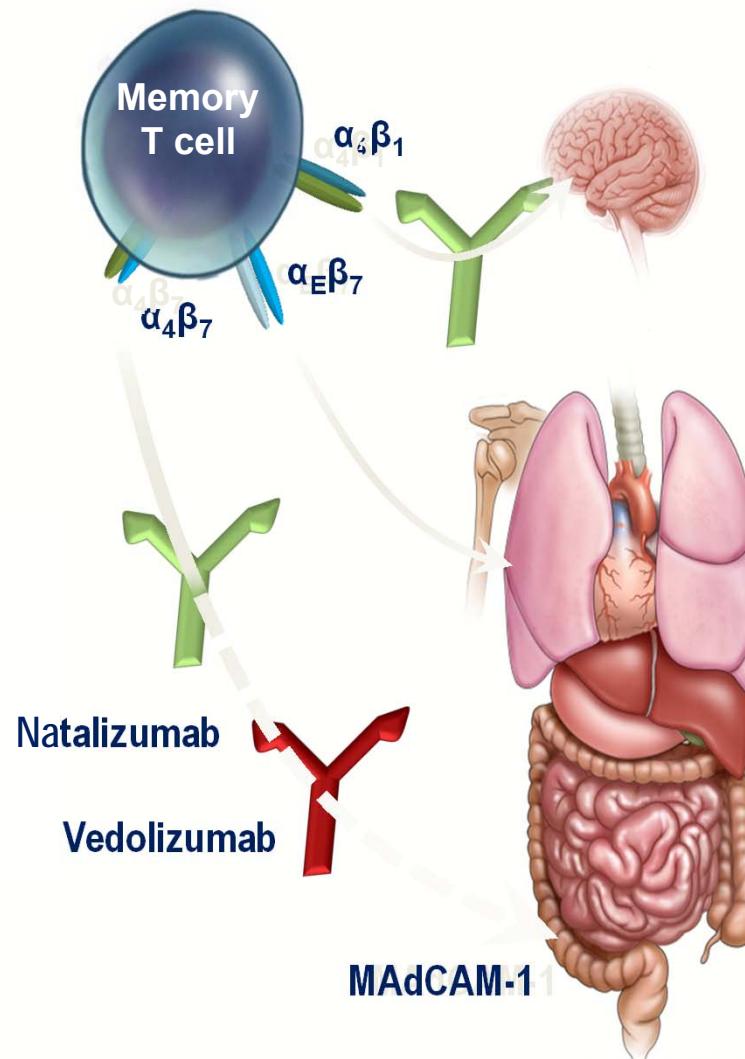
SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

# Vedolizumab vs Natalizumab selectivity



	Vedolizumab	Natalizumab
Binds to integrin:		
$\alpha_4\beta_1$		✓
$\alpha_4\beta_7$	✓	✓
$\alpha_E\beta_7$		
Antagonizes:		
MAdCAM-1	✓	✓
VCAM-1		✓
Fibronectin	✓	✓
Blocks migration in:		
Gut	✓	✓
CNS		✓
Other		✓



**The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 22, 2013

VOL. 369 NO. 8



**Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy  
for Ulcerative Colitis**

Brian G. Feagan, M.D., Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D., Bruce E. Sands, M.D., Stephen Hanauer, M.D.,  
Jean-Frédéric Colombel, M.D., William J. Sandborn, M.D., Gert Van Assche, M.D., Ph.D., Jeffrey Axler, M.D.,  
Hyo-Jong Kim, M.D., Ph.D., Silvio Danese, M.D., Ph.D., Irving Fox, M.D., Catherine Milch, M.D., Serap Sankoh, Ph.D.,  
Tim Wyant, Ph.D., Jing Xu, Ph.D., and Asit Parikh, M.D., Ph.D., for the GEMINI 1 Study Group\*

N ENGL J MED 369;8 NEJM.ORG AUGUST 22, 2013

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

**ORIGINAL ARTICLE**

**Vedolizumab as Induction and Maintenance  
Therapy for Crohn's Disease**

William J. Sandborn, M.D., Brian G. Feagan, M.D., Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D.,  
Stephen Hanauer, M.D., Jean-Frédéric Colombel, M.D., Bruce E. Sands, M.D.,  
Milan Lukas, M.D., Ph.D., Richard N. Fedorak, M.D., Scott Lee, M.D.,  
Brian Bressler, M.D., Irving Fox, M.D., Maria Rosario, Ph.D., Serap Sankoh, Ph.D.,  
Jing Xu, Ph.D., Kristin Stephens, B.A., Catherine Milch, M.D.,  
and Asit Parikh, M.D., Ph.D., for the GEMINI 2 Study Group\*

N ENGL J MED 369;8 NEJM.ORG AUGUST 22, 2013



**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



British Journal of Pharmacology (2009), 157, 281–293

© 2009 Pfizer Ltd.

Journal compilation © 2009 The British Pharmacological Society All rights reserved 0007-1188/09

[www.bjp.pharmacol.org](http://www.bjp.pharmacol.org)

## RESEARCH PAPER

# Pharmacological characterization of PF-00547659, an anti-human MAdCAM monoclonal antibody

N Pullen<sup>1</sup>, E Molloy<sup>2</sup>, D Carter<sup>1</sup>, P Syntin<sup>3</sup>, F Clemo<sup>4</sup>, D Finco-Kent<sup>4</sup>, W Reagan<sup>4</sup>, S Zhao<sup>4</sup>,  
T Kawabata<sup>4</sup> and S Sreckovic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent, UK, <sup>2</sup>J&J PRD, High Wycombe Bucks, UK, <sup>3</sup>Novartis Vaccines and Diagnostics Via Fiorentina, Siena, Italy, and <sup>4</sup>Pfizer Global Research and Development, Groton, CT, USA



**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



# ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Search Results](#) > [Study Record Detail](#)

[Text Size ▾](#)

Trial record **1 of 1** for: A7281009

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

## A Study Of PF-00547659 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis (TURANDOT)

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified August 2015 by Pfizer

**Sponsor:**

Pfizer

Information provided by (Responsible Party):

Pfizer

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01620255

First received: June 13, 2012

Last updated: August 30, 2015

Last verified: August 2015

[History of Changes](#)



**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

# XXXVI CONGRESSO NAZIONALE SIFO



IL FARMACISTA PER  
**Scelte Interventi Futuro Outcome**

sanita' elettronica - telemedicina  
ottimizzazione delle risorse  
osservatorio  
salute  
orgoglio  
serenita' (assicurazione al cittadino)  
integrazione tra professioni  
investimento  
forza sperimentazione clinica  
operatori sanitari  
stafetta generazionale (valorizzazione esperienza)  
spazi professionali  
solidarieta'  
sinergia  
federalismo  
informatizzazione  
sprechi (evitare) - migliore allocazione risorse  
spese farmaceutica  
organizzazione  
ideali  
oggettività'  
interventi sanitari (lea)  
impegno  
operatività'  
facilitatore  
fattibilità'  
stabilizzazione  
sostenibilità  
sindacare  
solidità'  
farmacista clinico  
funzione (garanzia della)  
fiducia  
sintesi  
immagine  
interlogue  
sentimento  
(in)visibilità'  
offerta

Catania,  
Centro Congressuale Fieristico  
Culturale "Le Ciminiere"  
22-25 OTTOBRE 2015

