



“FARMACI INNOVATIVI, BIOTECNOLOGICI E TERAPIE STAMINALI: FARMACOLOGIA, FARMACOTERAPIA E NORMATIVE”

Roma, 14 aprile 2015

**Nuove opportunità per la gestione
dei farmaci biotecnologici**

Jacoboni E., Mingarelli A.

Nel 2017 1 prodotto su 2 sarà biotecnologico.

(FONTE: Report CESBIO 2014)

I biotech costituiscono il 20% dei farmaci oggi in commercio in Italia (circa 200), il 50% di quelli in sviluppo e il 40% dei nuovi farmaci registrati. In molti casi rappresentano l'unica opzione terapeutica per patologie rilevanti e diffuse come anemia, fibrosi cistica e alcune forme di tumore. E sono tra le principali armi contro le malattie rare, per lo più di origine genetica.
(AIOM 2013)

1982 INSULINA

Prodotta attraverso un meccanismo di trasduzione genica da un batterio.
E' il primo farmaco biologico approvato dalla FDA.

1983 ORMONE DELLA CRESCITA

Inizialmente prodotto dall'estrazione dell'ormone dalla ghiandola pituitaria di cadavere,
successivamente prodotto utilizzando tecniche di DNA ricombinante

1986 VACCINO EPATITE B

Primo vaccino autorizzato dalla FDA, prodotto con tecniche di ingegneria genetica

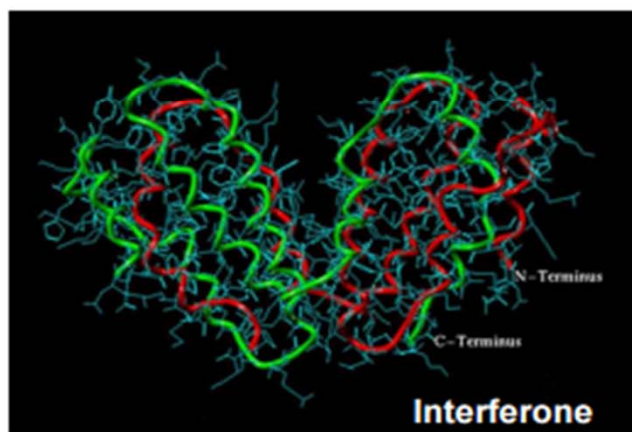
Differenze tra farmaci **tradizionali** e farmaci **biotecnologici** (1/3)

- ✓ DIMENSIONE
- ✓ SINTESI
- ✓ PURIFICAZIONE
- ✓ IMMUNOGENICITA'
- ✓ STABILITA'

✓ DIMENSIONE

Un **prodotto farmaceutico tradizionale** ha **dimensioni** relativamente piccole, con pesi molecolari tra i 50 e i 1.000 Dalton.

Un **prodotto biofarmaceutico** ha dimensioni significativamente superiori, nell'ordine dei 5-200 kDa. Analizzabili con tecniche diverse.



Farmaci chimici	Ac. Acetil salicilico	180 Da
	Paracetamolo	151 Da
	Simvastatina	419 Da
Farmaci biotecnologici	Interferone alfa	19000 Da
	Eritropoietina alfa	30400 Da
	Rituximab	145000 Da



Differenze tra farmaci tradizionali e farmaci biotecnologici (2/3)

✓ SINTESI

La **sintesi** di un prodotto farmaceutico tradizionale è dipendente dall'esperienza e capacità dell'operatore, ma è per definizione ripetibile in laboratori diversi. Infatti, le sintesi iniziano da substrati commercialmente disponibili o reperibili, e si basa su proprietà canoniche e descritte della chimica. **"Chemically synthesized"**

Un prodotto biotecnologico, per definizione, dipende dai tool utilizzati. Poiché tali tool non sono commercialmente disponibili, e per definizione ceppi batterici, di lievito, o linee cellulari crescono clonalmente generando unicità nei diversi laboratori, due prodotti biotecnologici non risulteranno mai identici. Le modifiche post-traslazionali, i livelli di glicosilazione, la percentuale di proteine incomplete e la resa, solo per menzionare alcune importanti variabili, genereranno differenze tra due prodotti biofarmaceutici ottenuti in due stabilimenti diversi. **"Biologically synthesized"**

✓ PURIFICAZIONE

La **purificazione** di un prodotto farmaceutico tradizionale si basa spesso su procedure standardizzate composte da pochi passaggi, poiché il prodotto finale è la componente principale della reazione.

In un prodotto biotecnologico, il prodotto voluto deve essere purificato da una cellula procariotica o eucariotica. La metodiche di purificazione di tali farmaci dovranno sempre essere adattate ad una situazione e la resa qualitativa e quantitativa non sarà mai identica.



Differenze tra farmaci tradizionali e farmaci biotecnologici (3/3)

✓ STABILITA'

La **stabilità** dei prodotti farmaceutici tradizionali e dei biofarmaceutici è un altro aspetto da monitorare. La maggior parte dei principi attivi vanno incontro a degradazione con una cinetica di ordine I, e normalmente questo comportamento può essere modellato tramite l'equazione di Arrhenius per diverse temperature e per tempi prolungati.

La grandezza delle molecole biotecnologiche, la complessità della loro struttura terziaria e le modificazioni post-traslazionali, rendono improbabile l'applicazione degli stessi principi anche ai biofarmaceutici.

✓ IMMUNOGENICITA'

Un prodotto farmaceutico tradizionale può interferire con il **sistema immunitario**, dando, ad esempio, fenomeni di ipersensibilità, allergici o di autoimmunità. Queste reazioni al principio attivo o agli eccipienti, ben note ai farmacologi, sono intrinseche al paziente, e quindi difficilmente sono attribuibili ad una produzione farmaceutica specifica.

E' ovvio che gli eccipienti dei prodotti biotecnologici si comporteranno in maniera identica. L'immunogenicità dei farmaci biotech è legata alla loro natura (umana e non), stato di glicosilazione, contaminanti etc.

Target biologici dei farmaci

(417 target esclusi i target anti infettivi, Goodman & Gilman, 2006)

Recettori	52%
Enzimi	22%
Ormoni, fattori di crescita	13%
Sconosciuti	7%
Canali ionici	6%

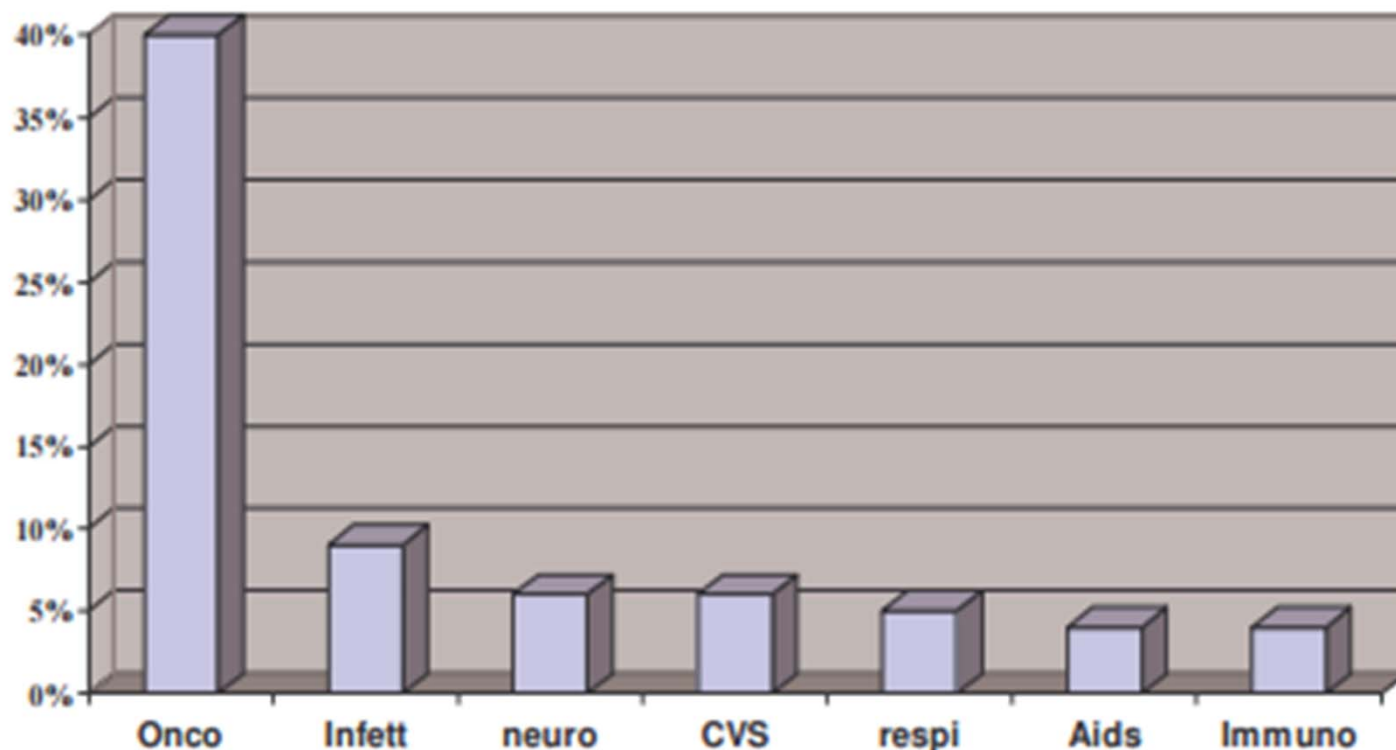
1999: 500 target biologici

2009: 18.000 target biologici



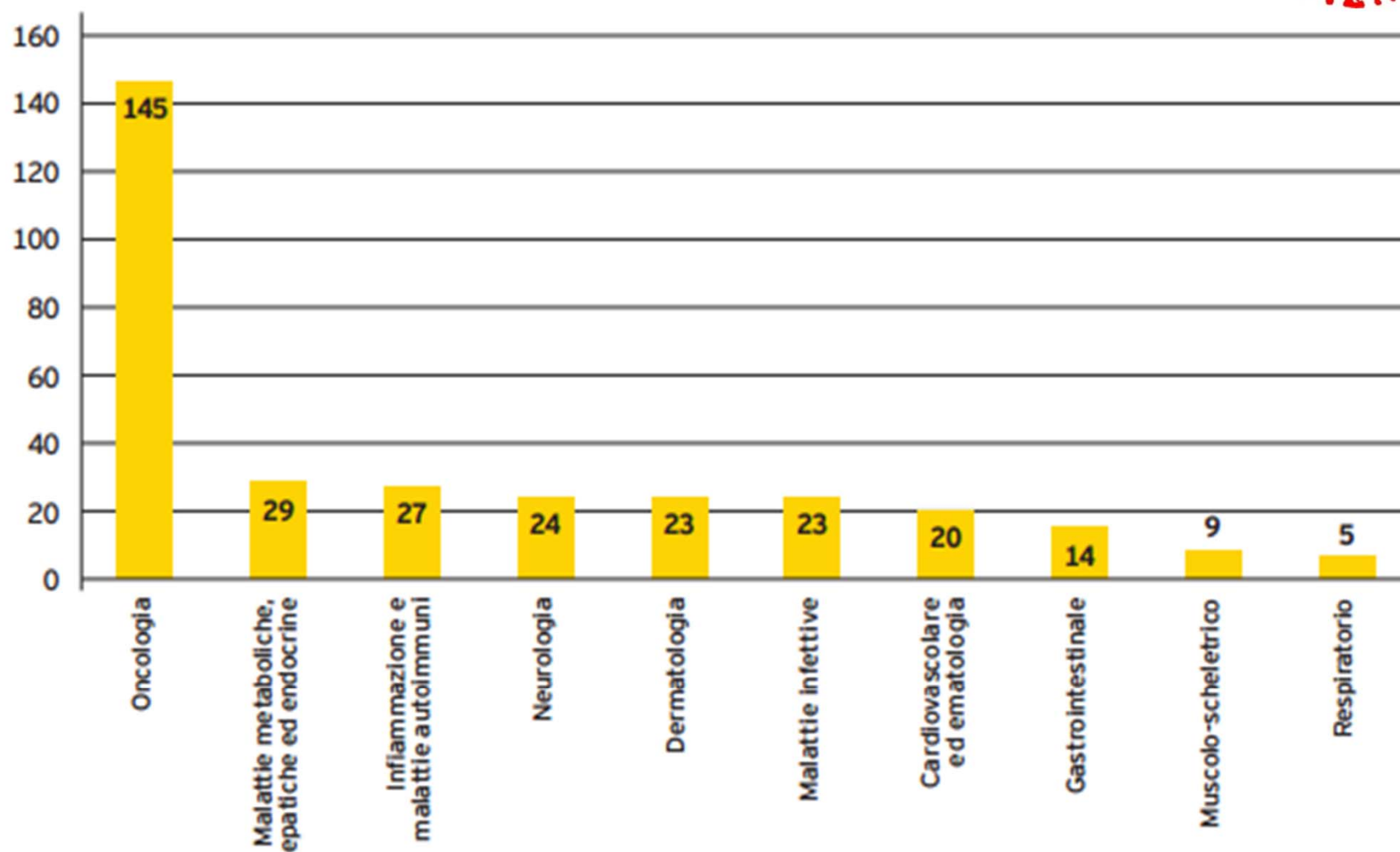
**Il giusto target
per la giusta malattia**

Dove è concentrata la ricerca biotech nel mondo



Source: PLG Italy - Convegno Novara 12-12-06 - Intervento G. Corsico - modificata

- Numero di prodotti per area terapeutica (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



Le proteine terapeutiche oggi



CITOCHINE E ANTAGONISTI

Interferon alphacon-1
Interferon alpha-2a
Interferon alpha-2b
Peginterferon-alfa-2a
Peginterferon-alfa-2b
Interferon beta-1a
Interferon beta-1b
Interferon gamma-1b
Aldesleukin (IL-2)
Filgrastim (G-CSF)
Pegfilgrastim
Lenograstim (G-CSF)
Molgramostim (GM-CSF)
Sargramostim (GM-CSF)
Tasonermin (TNF-a)
Becaplermin (PDGF-BB)
Oprevelkin (IL-11)
Anakinra (IL-1-RA)

PROTEINE DI FUSIONE

Abatacept
Denileukin diftitox
Etanercept
Alefcept

ORMONI E PEPTIDI

Human Insulin (2)
Insulin Lispro
Insulin Aspart
Insulin Glargine
Insulin Detemir
Epoetin alpha
Epoetin beta
Epoetin delta
Darbepoetin-alfa
Follitropin alfa
Follitropin beta
Somatropin (9)
Glucagon (2)
Teriparatide (PTH 1-34)
Salmon Calcitonin
Thyrotropin-alpha
Chorogondotropin A2
Osteogenic Protein-1
Diboterminalpha (BMP-2)
Pegvisomant (hGH antagonist)
Nesiritide (natriuretic peptide)
Lutropin-alpha

FATTORI DI COAGULAZIONE INIBITORI

Eptacog alfa
Antihemophilic
Factor (3)
Moroctocog alfa
(FVIII muteln)
Nonacog alfa
Desirudin
Lepirudin
Drotrecogin-alfa
(Protein C act.)
alfa1-Proteinase
inhibitor

ANTICORPI

Abciximab
Adalimumab
Alemtuzumab
Arcitumomab
Basiliximab
Bevacizumab
Gemtuzumab
Ibritumomab
Infliximab
Pallvizumab
Rituximab
Trastuzumab
Omalizumab
Efallzumab
Catuximab
Daclizumab

VACCINI

Hepatitis Vaccine (7)
Lyme Disease Vaccine
Diphtheria/Tetanus/
Pertussis Vaccine (2)
Rotavirus Vaccine

ENZIMI

Alteplase (t-PA)
Reteplase
Tenecteplase (TNK-t-PA)
Dornase-alpha (RNase)
Imiglucerase
Agalsidase alfa and beta
Rasburicase
Laronidase
Monteplase

In giallo: proteine geneticamente o chimicamente modificate

VANTAGGI DEI FARMACI BIOTECH



- Più dell'80% delle indicazioni terapeutiche nei farmaci biotech sono **per patologie con esigenze di cura altamente insoddisfatte** (tumori, diabete, fertilità, etc) = **POTENZIALE DI CRESCITA ALTISSIMO**

- **Minore tossicità**
- **Meccanismo d'azione noto**
- **Azione più mirata e specifica**
- **Maggiore sicurezza**



Per migliorare l'efficacia dei farmaci e ridurre l'incidenza degli effetti collaterali, la biotecnologia ricerca l'origine molecolare delle malattie, avvalendosi delle conoscenze della biologia, della chimica e della tecnologia dei processi.

- **Potenzialità di "personalizzare" le terapie** (grazie al miglioramento delle tecnologie diagnostiche)

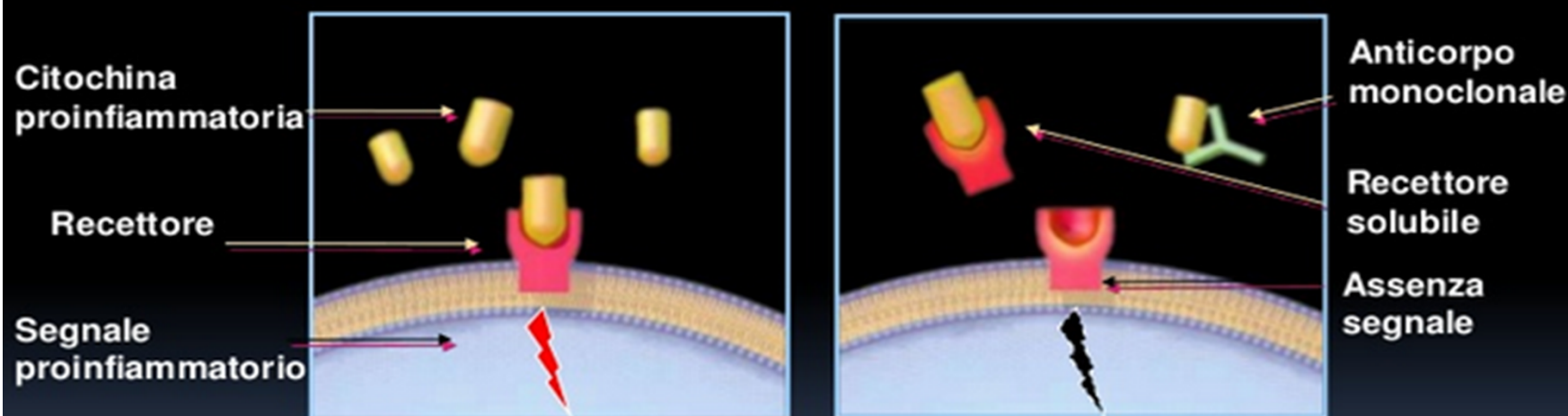
Sviluppo dei farmaci biotech

- Occorrono in media **10-12 anni** prima che nuovi preparati siano immessi sul mercato poiché necessitano di una lunga serie di esami e dell'**approvazione negli USA della FDA** (Food and Drug Administration) e **nell'UE dell'EMA** (European Medicines Agency).
- La probabilità per ogni nuova molecola in fase avanzata di studio preclinico di entrare in commercio è del 10%, per **proteine terapeutiche** è del 40%.

AZIONE PIU' MIRATA E SPECIFICA (sui meccanismi molecolari)

Inibizione del TNF- α biologica e farmacologica nelle malattie autoimmuni

Neutralizzazione Interazione biologica fisiologica e farmacologica





MINORE TOSSICITA'

Chemioterapici tradizionali: tossicità multiorgano
Es cardiotossicità del Trastuzumab

MAGGIORE SICUREZZA

PROTEINE DEL SANGUE: proteine o fattori coinvolti nei processi della coagulazione del sangue (fattori VII, VIII, IX) sia nei processi che degradano i coaguli (TPA).

Si sono eliminati i rischi associati alla potenziale contaminazione da parte di agenti virali (HIV, HBV, HCV).

VACCINO CONTRO L'EPATITE B: 1° VACCINO RICOMBINANTE AUTORIZZATO

Gastroenterologia

	Dosaggio	Prezzo confezione (€)	Dosaggio/ Schema posologico (RCP)	n° somministrazioni 1° anno	Costo terapia 1° anno (€)	n° somministrazioni 2° anno	Costo terapia dal 2° anno (€)
Remicade	100 mg/fiala	442,93	5 mg/kg 0, 2, 6 + ogni 8 settimane	8	12.402*	7	10.852*
Humira	40 mg/siringa	465,89	80-40 + 40 a sett alterne 160-80 + 40 a sett alterne	28 31	13.045 14.443	26	12.113
Simponi	100 mg/siringa -penna 50 mg/siringa -penna	943,94	200 mg sett 0 + 100 mg sett 2, + 50 mg ogni 4 sett	14	14.159	13	12.271

* stima basata sulla somministrazione di 3,5 fiale per infusione per 1 paziente adulto di 70 kg.



ADERENZA sinonimo di semplicità regime terapeutico:
 posologia (variabile da una volta a settimana a una volta ogni due mesi)
 via di somministrazione (ev o sc)
 eventi avversi
 invadenza abitudini e stile di vita



Gli outcome sanitari sono migliori se l'aderenza del paziente al trattamento farmacologico è elevata (Poluzzi 2011)
 Una migliore compliance permette di ottenere outcome sanitari più soddisfacenti a fronte di un minor dispendio di risorse
 miglior rapporto costo-efficacia (Ache et al. 2011; Spector, 2011; Champman, 2010; Chung 2009; Cobde, 2010)

		Dosaggio	Prezzo confezione (€)	Dosaggio/ Schema posologico (RCP)	n° somministrazioni 1° anno	Costo terapia 1° anno (€)	n° somministrazioni 2° anno	Costo terapia dal 2° anno (€)
PSORIASI	Remicade	100 mg/fiala	442,93	5 mg/kg 0, 2, 6 sett + ogni 8 sett.	8	13.288*	7	11.627*
	Enbrel	50 mg/siringa	239,39	50 mg ogni settimana	53	12.688	52	12.448
	Enbrel step down	50 mg/siringa	239,39	50 mg biw per 12 sett + 50 mg sett.	65	15.560	52	12.448
	Humira	40 mg/siringa	465,89	80 mg + 40 mg sett 1 + 40 a sett alterne	28	13.045	26	12.113
	Stelara	45 mg/siringa	2.501,73	45 mg + 45 mg sett 4 + 45 mg ogni 12 sett.	6	15.010	4	10.007
	Stelara	90 mg/siringa	2.501,73	90 mg + 90 mg sett 4 + 90 mg ogni 12 sett.	6	15.010	4	10.007

Le raccomandazioni formulate sono riportate in ordine alfabetico secondo il nome del farmaco.

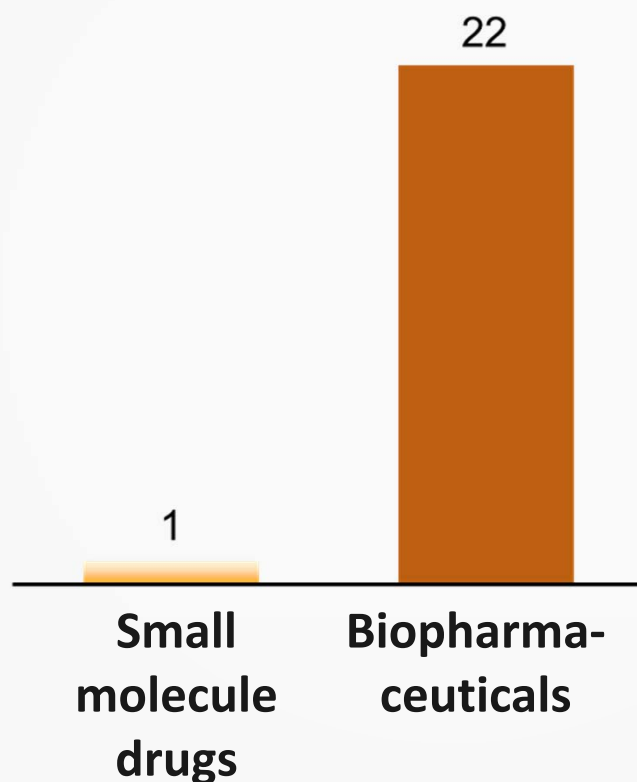
- ▶ Adalimumab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose iniziale di induzione di 80 mg e successivamente 40 mg a settimane alterne.
 - ▶ Etanercept è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose di 25 mg/2 volte alla settimana o 50 mg/settimana, oppure 50 mg/2 volte alla settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg/2 volte alla settimana o di 50 mg/ settimana.
 - ▶ Infliximab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave soprattutto quando è necessaria una remissione rapida della malattia alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 e successivamente come terapia di mantenimento ogni 8 settimane.
 - ▶ Ustekinumab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose di 45 mg per i pazienti di peso inferiore a 100 Kg e di 90 mg per i pazienti di peso superiore a 100 Kg alle settimane 0 e 4 e successivamente come terapia di mantenimento ogni 12 settimane.
- ✓ Le donne che sono o potrebbero essere in gravidanza non dovrebbero essere trattate con farmaci biotecnologici.

Raccomandazioni per la ricerca

- ▶ È raccomandata la conduzione di nuovi studi di confronto diretto tra farmaci biotecnologici e tra biotecnologici e sistemici al fine di valutare l'eventuale superiorità di uno rispetto a un altro, in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente.

Tuttavia i biologici sono costosi e l'accesso a queste terapie sta diventando un problema a livello mondiale

Costo dei biologici, in media 22 volte quello dei farmaci di sintesi⁵



- L'alto costo dei biologici è un fattore limitante all'utilizzo per molti pazienti¹
- Circa ¼ dei 46 paesi europei non fornisce accesso ai biologici per l'artrite²
- I pazienti affetti da cancro hanno il doppio delle possibilità di andare in bancarotta a 1 anno dalla diagnosi rispetto alla popolazione generale³
- I costi sono considerati un'importante barriera all'utilizzo dei biologici dal 19–24% dei dermatologi nei paesi chiave europei e in Canada⁴

1. Abraham J. Semin Oncol 2013;40 (Suppl1):S5–S24

2. Putrik P. European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2012: Abstract OP0011. Presented June 6, 2012.

3. Ramsey SD, et al. J Clin Oncol 2011;29 (suppl; abstract 6007)

4. Nast A, et al. Arch Dermatol Res 2013;305(10):899–907

5. McCamish M & Woollett G. MAbs 2011; 3(2): 209–17



Registri AIFA

SCOPO:

- monitoraggio dell'utilizzo dei farmaci innovativi ad alto costo
- assicurare il rispetto delle condizioni registrative iniziali
- descrivere la popolazione che ne fa uso
- raccogliere dati sulla sicurezza dei trattamenti

L'elevato costo di questi farmaci, la rapidità dei processi di registrazione a livello europeo e la scarsa predittività della risposta clinica hanno reso necessario promuovere l'appropriatezza prescrittiva e raccogliere dati *post-marketing per stabilire l'efficacia dei trattamenti.*