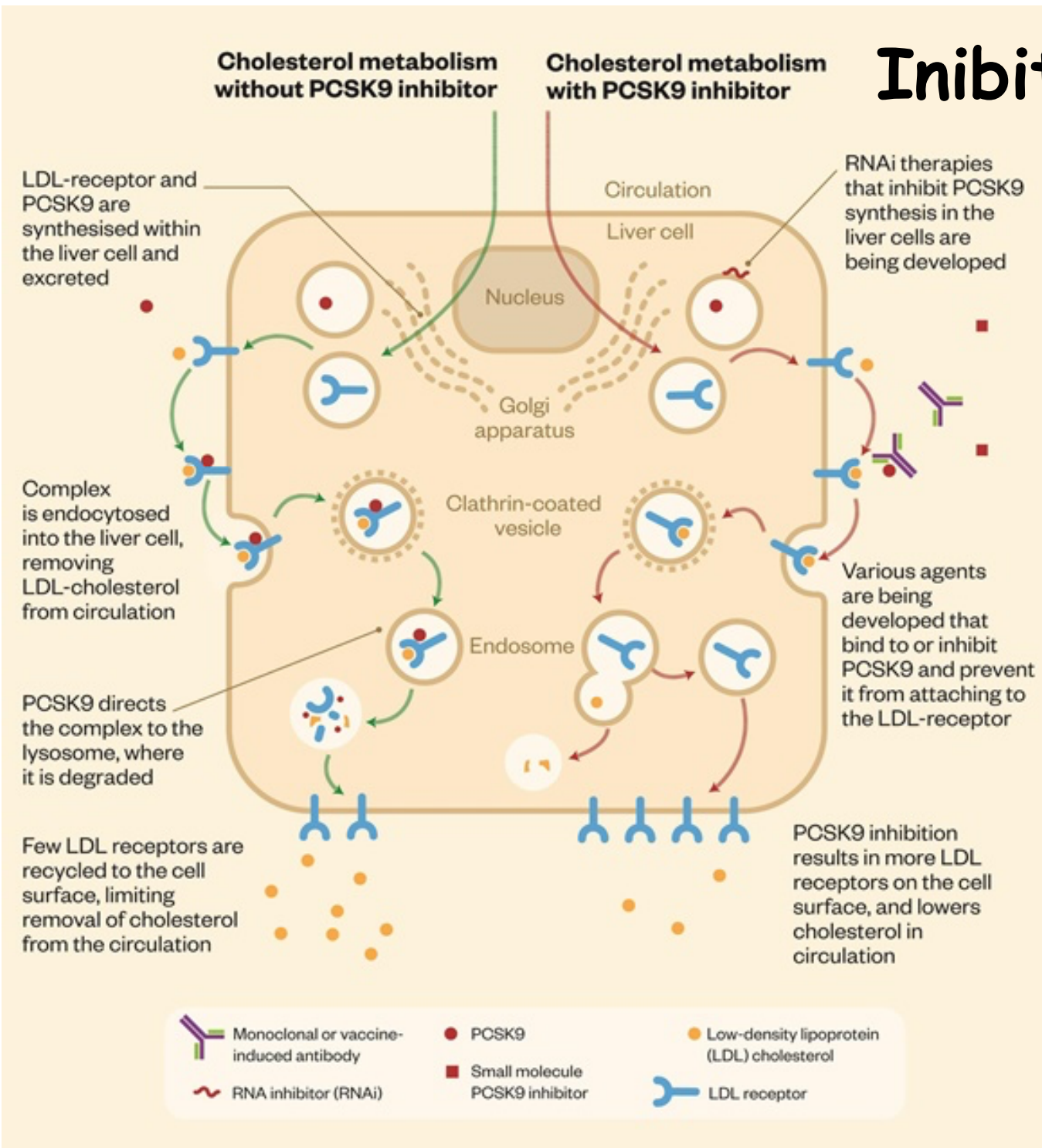


# Farmaci biologici in cardiologia

# Inibitori di PCSK9



# Indicazioni

- Iperlipemia primaria: in aggiunta alla dieta e alla terapia massimale con statine per il trattamento dell'adulto con ipercolesterolemia familiare eterozigote o malattia aterosclerotica cardiovascolare clinicamente manifesta, nei pazienti che richiedono un ulteriore abbassamento del colesterolo LDL.
- Ipercolesterolemia familiare omozigote: in aggiunta alla dieta e alle altre terapie per la riduzione dell'LDL-colesterolo (nei pazienti che richiedono un ulteriore abbassamento del colesterolo LDL-colesterolo).

# Effetti collaterali

- Nasofaringite (4,8%), infezione delle vie respiratorie superiori (3,2%), mal di schiena (3,1%), artralgia (2,2%), influenza (2,3%) e nausea (2,1%).
- Possono verificarsi reazioni immunitarie (rash cutaneo, orticaria) e reazioni nel punto di inoculazione (eritema, dolore, lividi).



# Evolocumab

- Anticorpo monoclonale contro PCSK9
- Nei pazienti che non riescono a ridurre i livelli di colesterolo LDL con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili
- Repatha 140 mg sc ogni 2 settimane o 420 mg ogni mese
- 1 mese di trattamento: 647 €

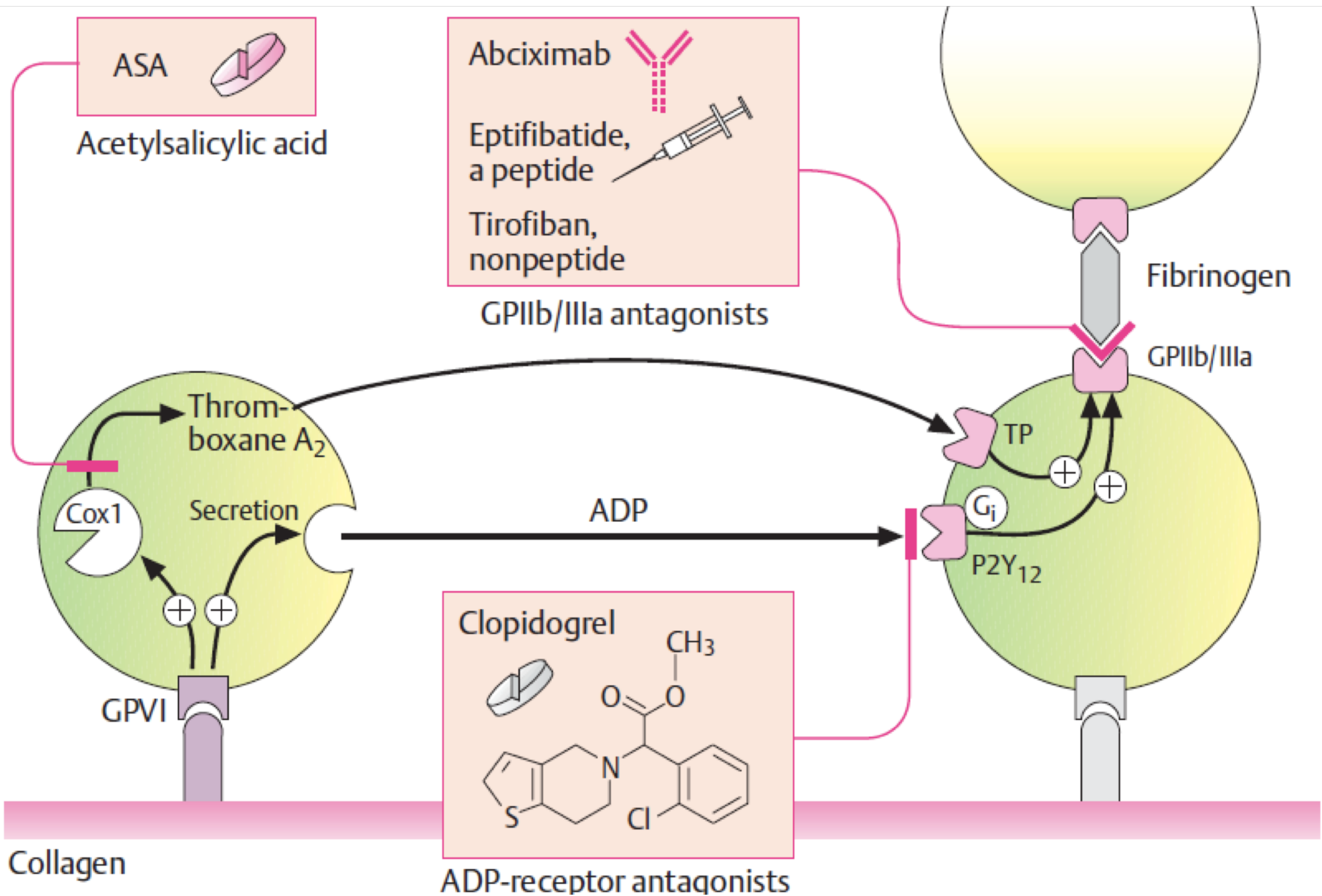
# Alirocumab

- Anticorpo monoclonale contro PCSK9
- Nei pazienti che non riescono a ridurre i livelli di colesterolo LDL con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili
- Praluent 75-150 mg sc ogni 2 settimane
- 1 mese di trattamento: 646 €



- 1 mese di trattamento con statine
- Atorvastatina 80 mg 13 €

# Antagonisti del complesso glicoproteico IIbIIIa



# Antagonisti del complesso glicoproteico IIb/IIIa

- Nei pazienti con sindromi coronariche acute
- Somministrazione i.v.

Fattori di crescita

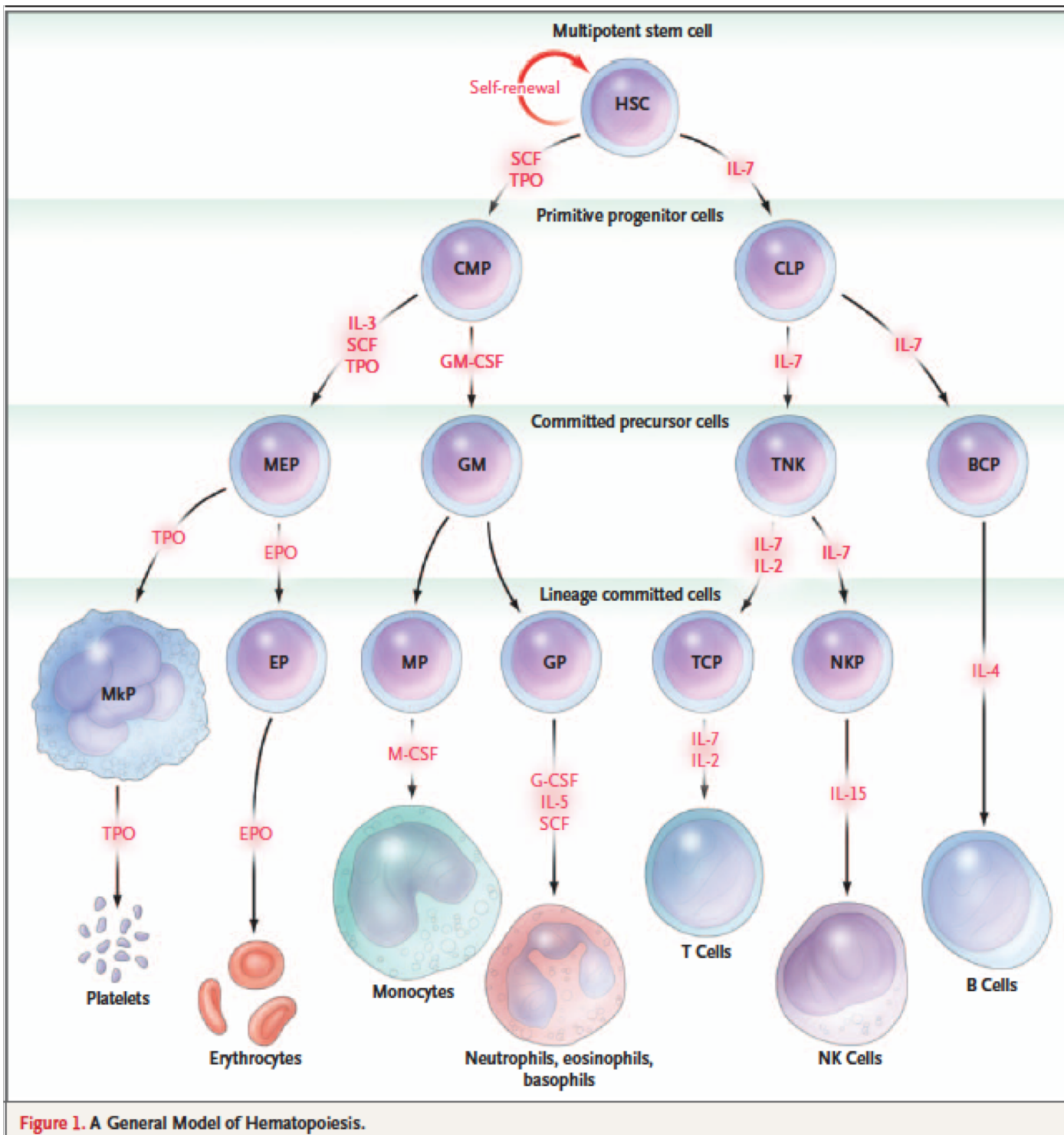


Figure 1. A General Model of Hematopoiesis.

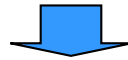
# Fattori di crescita emopoietici e linfopoietici

- Sono prodotti da numerose cellule midollari e tessuti periferici
- Sono glicoproteine attive a bassissime concentrazioni ( $10^{-12}$ - $10^{-10}$  mol/l)
- Sono in genere attivi su più di una linea cellulare



# Eritropoietina

1977: Miyake isola e purifica l'eritropoietina dall'urina umana



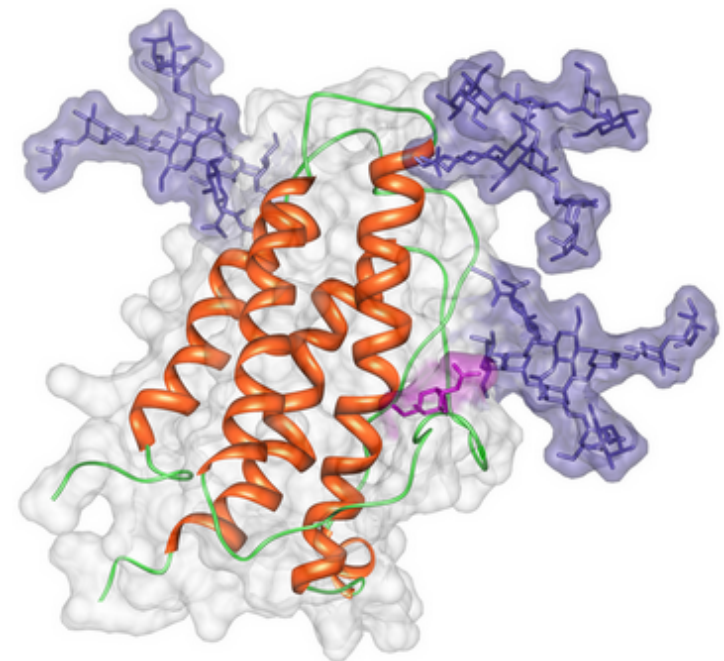
1985: il gene che codifica per la proteina viene clonato ed espresso in cellule di mammifero (CHO)



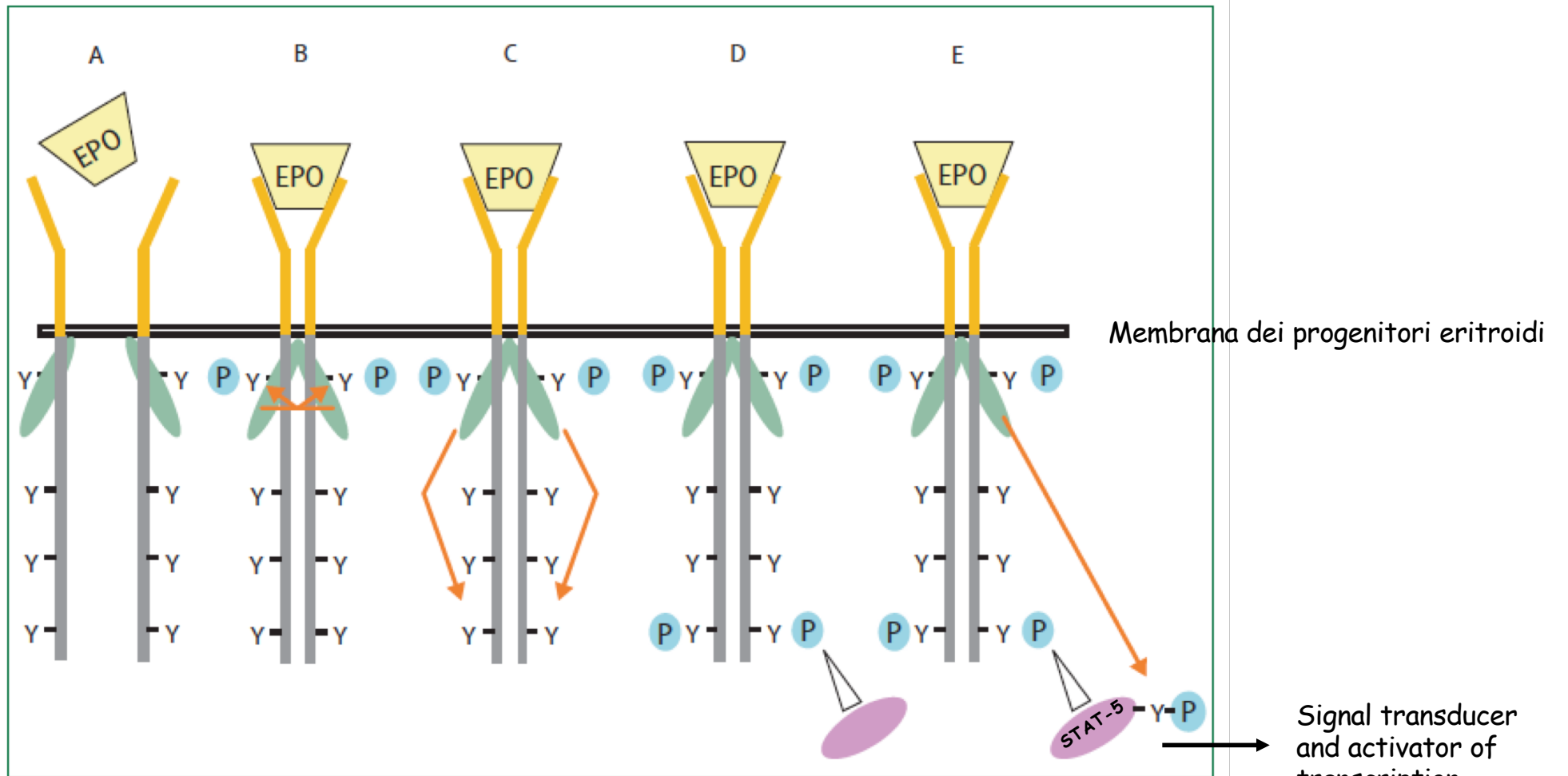
Viene prodotto un ormone umano ricombinante (**epoietina**), quasi indistinguibile dell'eritropoietina umana

# Eritropoietina

- È il più importante regolatore della proliferazione delle cellule progenitrici eritroidi e in sua assenza è invariabilmente presente anemia grave
- È una proteina di 193 aa, i primi 27 dei quali vengono rimossi durante la secrezione; si ha quindi la rimozione del gruppo aminoacidico C-terminale risultante in una proteina funzionale di 165 aa
- La proteina è glicosilata (4 siti di glicosilazione; gli oligosaccaridi possono avere 0, 2, 3 o 4 residui di acido sialico) ed ha un PM di 30400 Da.
- La glicosilazione è importante per prolungare la vita dell'eritropoietina in circolo; la rimozione dell'acido sialico dalla molecola risulta in una rapida inattivazione a livello epatico e scomparsa dal circolo.



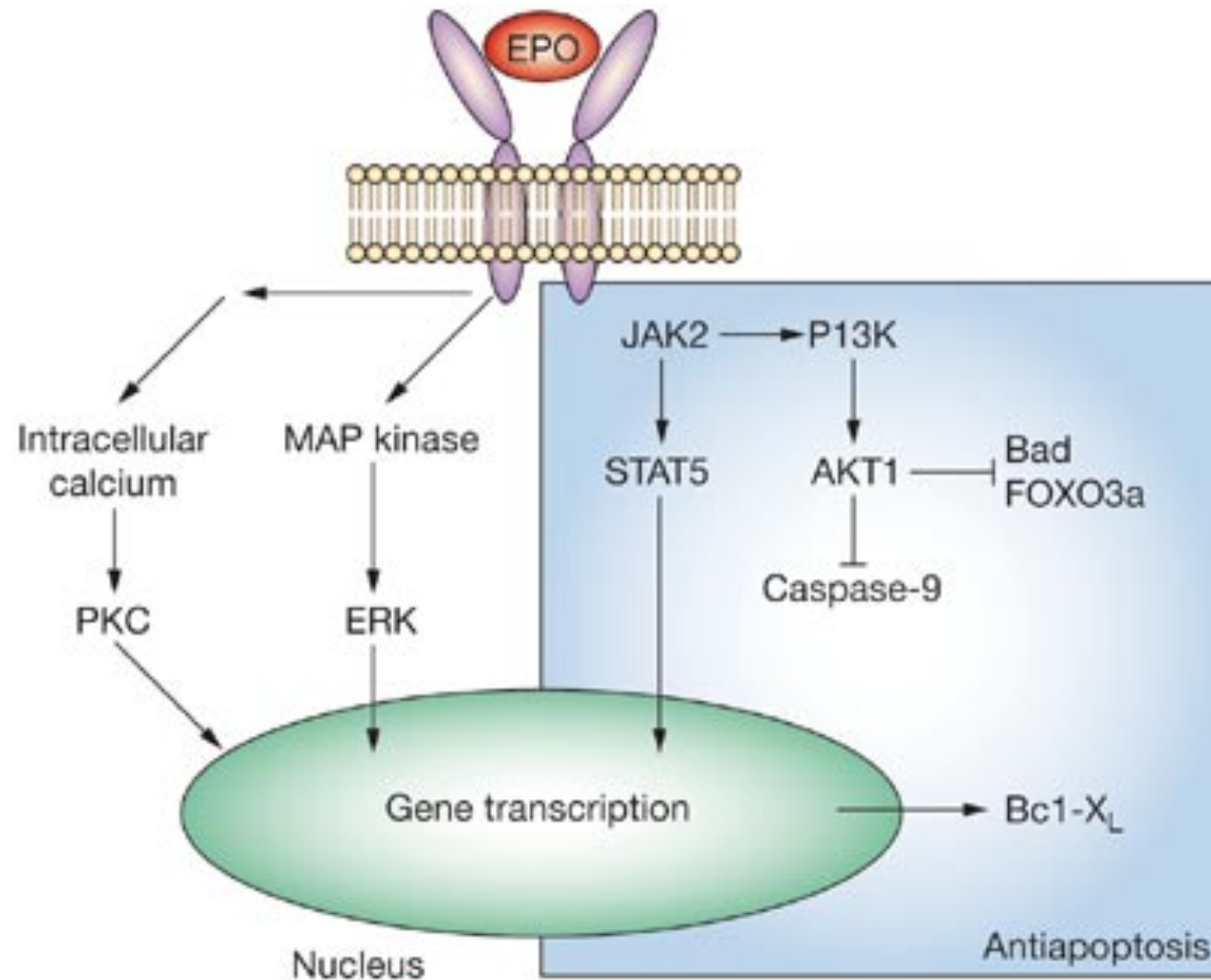
•Il recettore per l'eritropoietina è una proteina di 508 aa (66 kDa) con un unico dominio transmembrana, che fa parte della superfamiglia dei recettori per le citochine



**Figure 1:** Schematic representation of intracellular mechanism of action of erythropoietin (EPO) Adapted from Lacombe and Mayeux<sup>11</sup> with permission. EPO activation leads to dimerisation of the EPO receptor (A). The pre-associated JAK2 kinases are in close contact and activated by transphosphorylation (B). The tyrosine residues of the EPO receptor are then phosphorylated (C,D), providing docking sites for intracellular signalling proteins with Src homology 2 (SH2) domains (E).

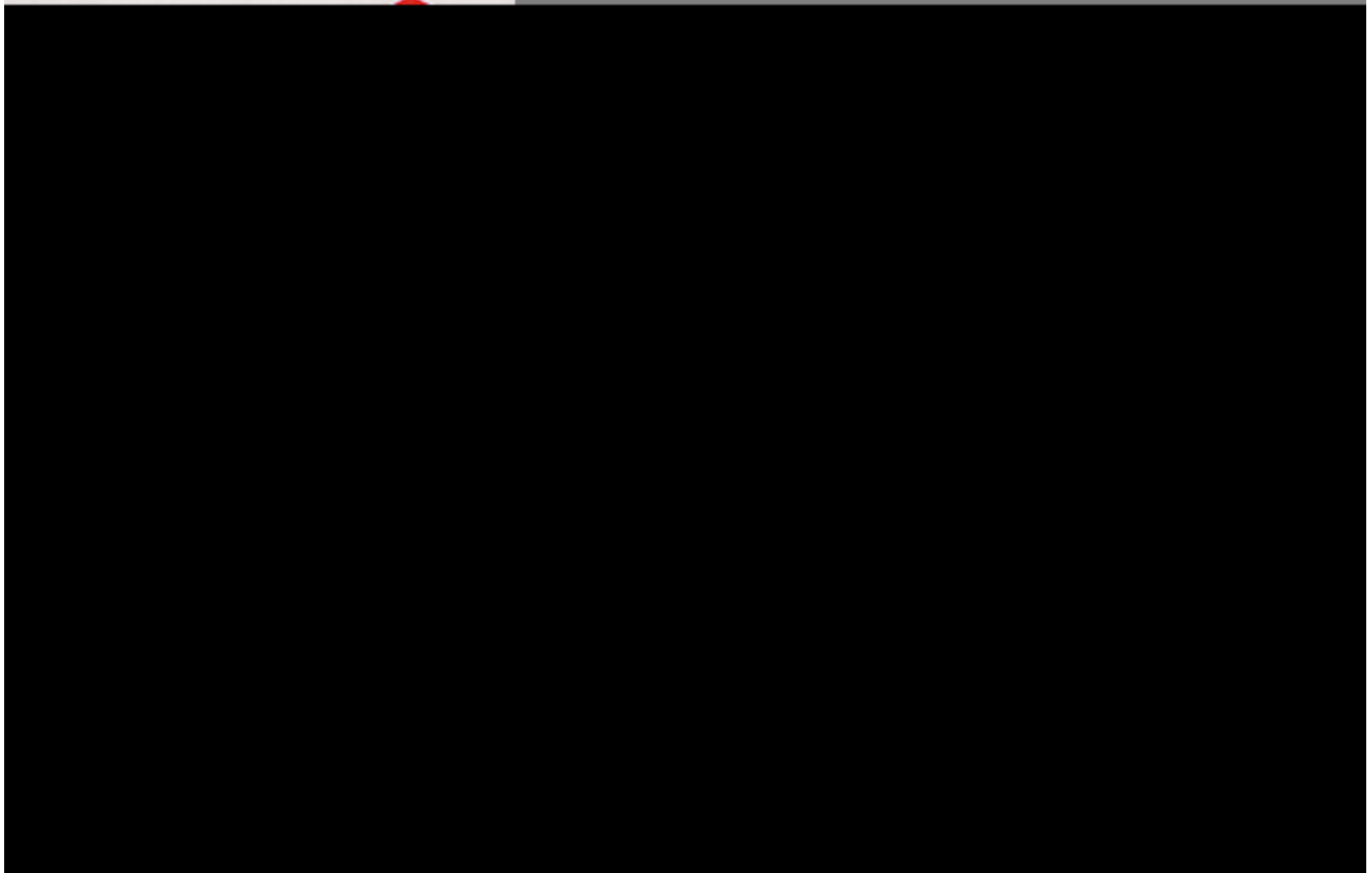
Signal transducer and activator of transcription  
 Cell proliferation  
 Inhibition of apoptosis in erythroid progenitor cells

# Molecular actions of erythropoietin



Fliser D *et al.* (2006) Mechanisms of Disease: erythropoietin—an old hormone with a new mission? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3: 563-572 doi:10.1038/ncpcardio0609

Erythropoietin mechanism for regulating the rate of erythropoiesis (Figure 18.6)



# Erythropoiesis



**Bone Marrow**

2

Erythropoietin acts on the E-progenitor cells in the bone marrow to produce new red blood cells

1

Kidney senses hypoxia (anemia) and increases endogenous erythropoietin production

3

Kidney senses increased tissue oxygenation

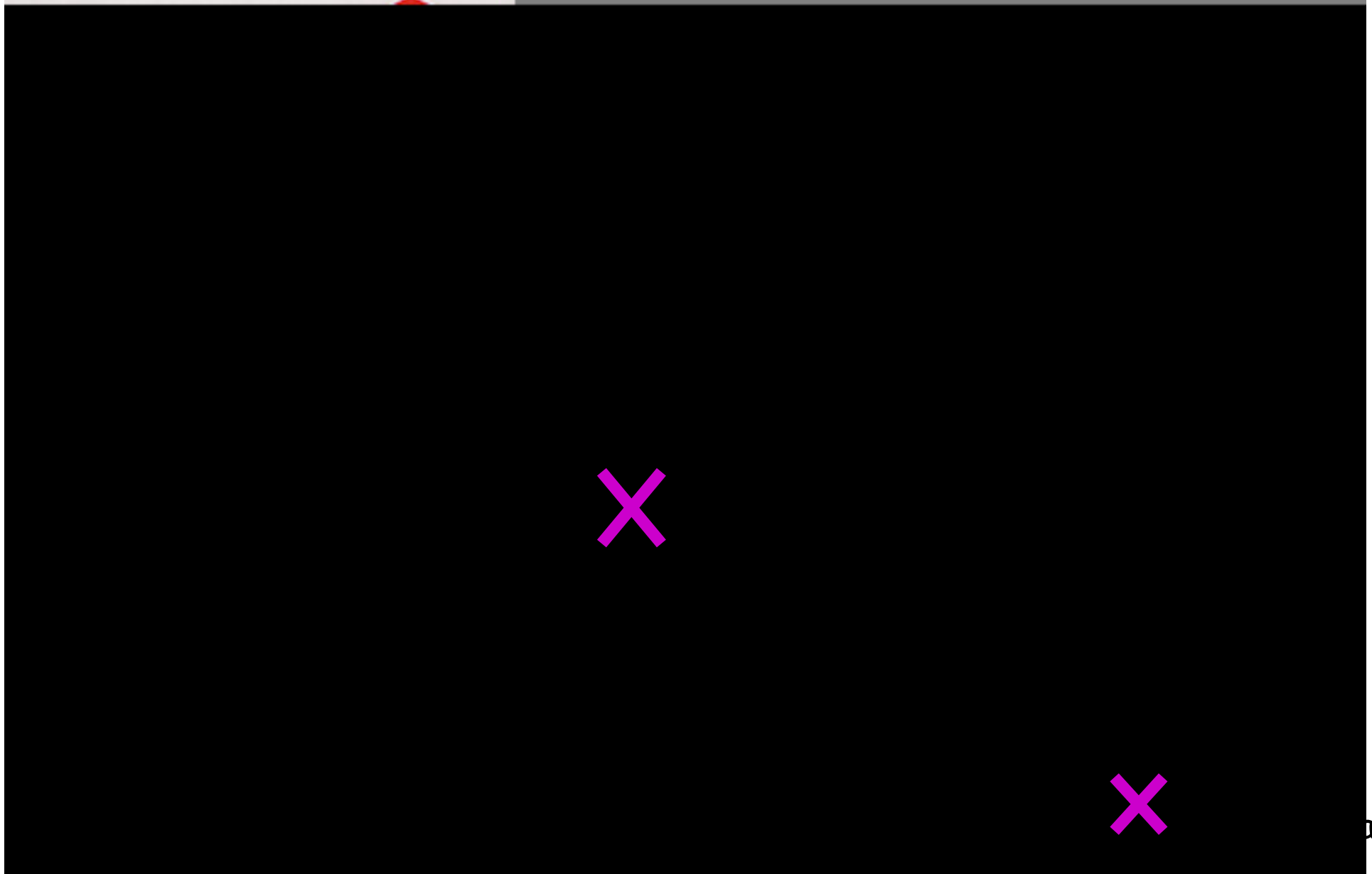
4

Kidney decreases erythropoietin production



**Kidney**

# Erythropoietin mechanism for regulating the rate of erythropoiesis (Figure 18.6)



# Eritropoietina umana ricombinante: epoietina alfa

- Ha la stessa composizione aminoacidica dell'eritropoietina naturale ed è quasi identica anche per quanto riguarda gli oligosaccaridi
- Viene somministrata e.v. o s.c.
- Ha una emivita plasmatica di circa 10 ore (si somministra 2 - 3 x alla settimana)
- La dose viene aggiustata sulla base dell'ematocrito (valori normali 37-46% nelle donne, 42-52% nell'uomo).



# Eritropoietina: impieghi terapeutici

- Anemia da insufficienza renale cronica
- Anemia associata a chemioterapia antineoplastica (cisplatino)
- Pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita in terapia con zidovudina
- Nell'anemia associata a malattie croniche (artrite reumatoide, neoplasie)
- Nelle autotrasfusioni
- Nell'anemia del prematuro
- *Nel doping*



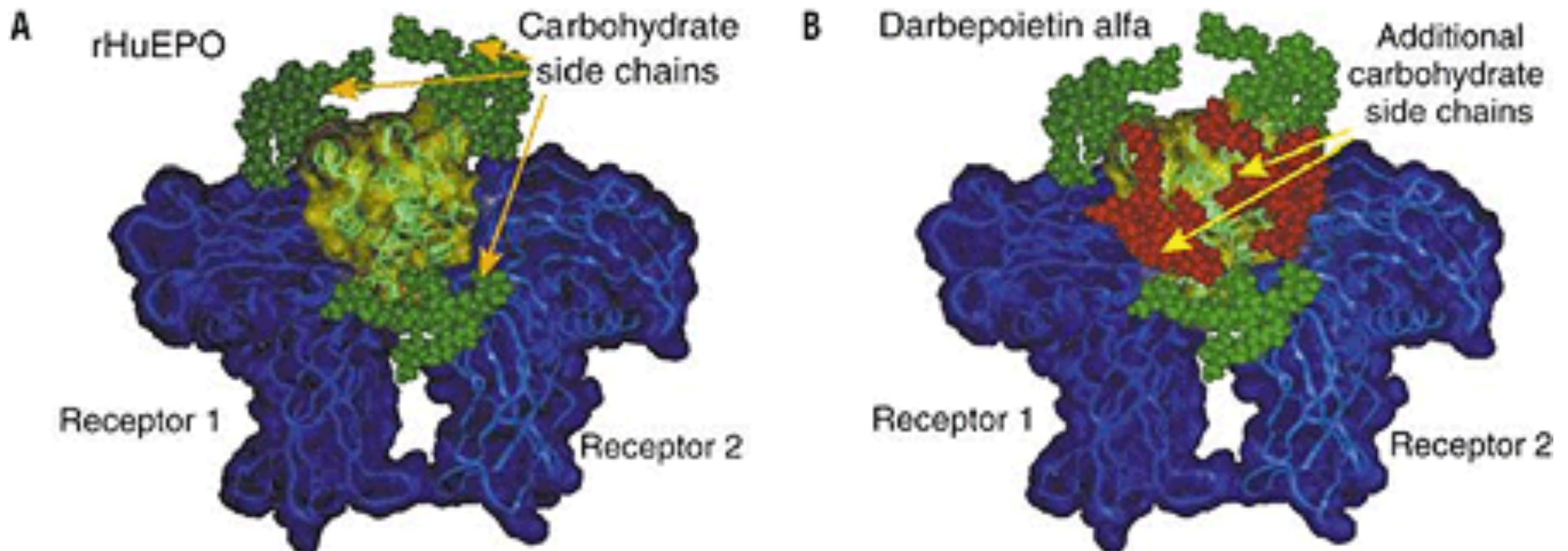
# Eritropoietina: effetti collaterali

- Ipertensione
- Trombosi vascolare
- Sintomi pseudoinfluenzali e dolori ossei
- Immunogenicità molto bassa (ma alcuni pazienti hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti contro la proteina ricombinante che sono cross reattivi con l'eritropoietina nativa e hanno causato aplasia delle cellule della serie rossa)

- in Italia sono disponibili sul mercato sei differenti eritropoietine: epoetina alfa (Eprex® , prodotto di riferimento; Binocrit® e Abseamed® , biosimilari), epoetina beta (Neorecormon®), epoetina zeta (Retacrit® , biosimilare dell'epoetina alfa), metossipoli-etileneglicol-epoetin beta (Mircera®) e epoetina teta (Eporatio®) darbepoetina alfa (Aranesp®).

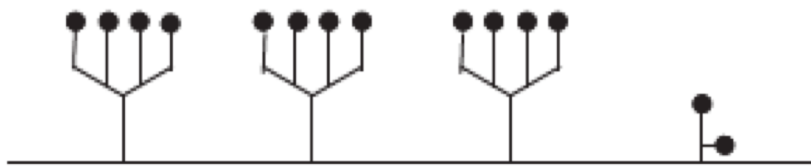
# Darbepoetina alfa

- L'emivita dell'eritropoietina dipende dal numero di residui di acido sialico presenti sulla molecola.



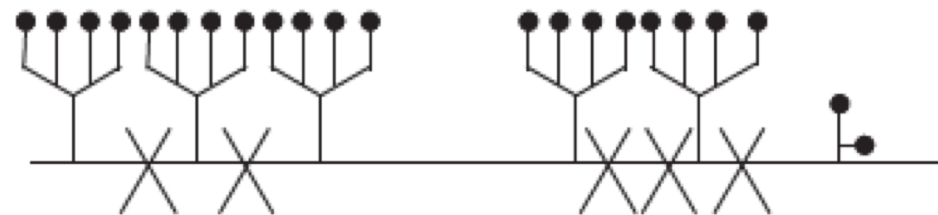
# Darbepoetina alfa

- Nella darbepoetina la sequenza aminoacidica è stata modificata in cinque punti in modo permettere l'aggiunta di due catene oligosaccaridiche, con un aumento dei residui di acido sialico da 14 a 22, senza causare alterazioni della struttura terziaria della proteina o della sua affinità per il recettore, ma allungando l'emivita della molecola che può quindi essere somministrata una sola volta alla settimana o ogni 2 settimane.



Epoetin

- 3 N-linked carbohydrate chains
- $\leq 14$  sialic acid residues
- 30 400 Da
- 40% carbohydrate



Darbepoetin alfa

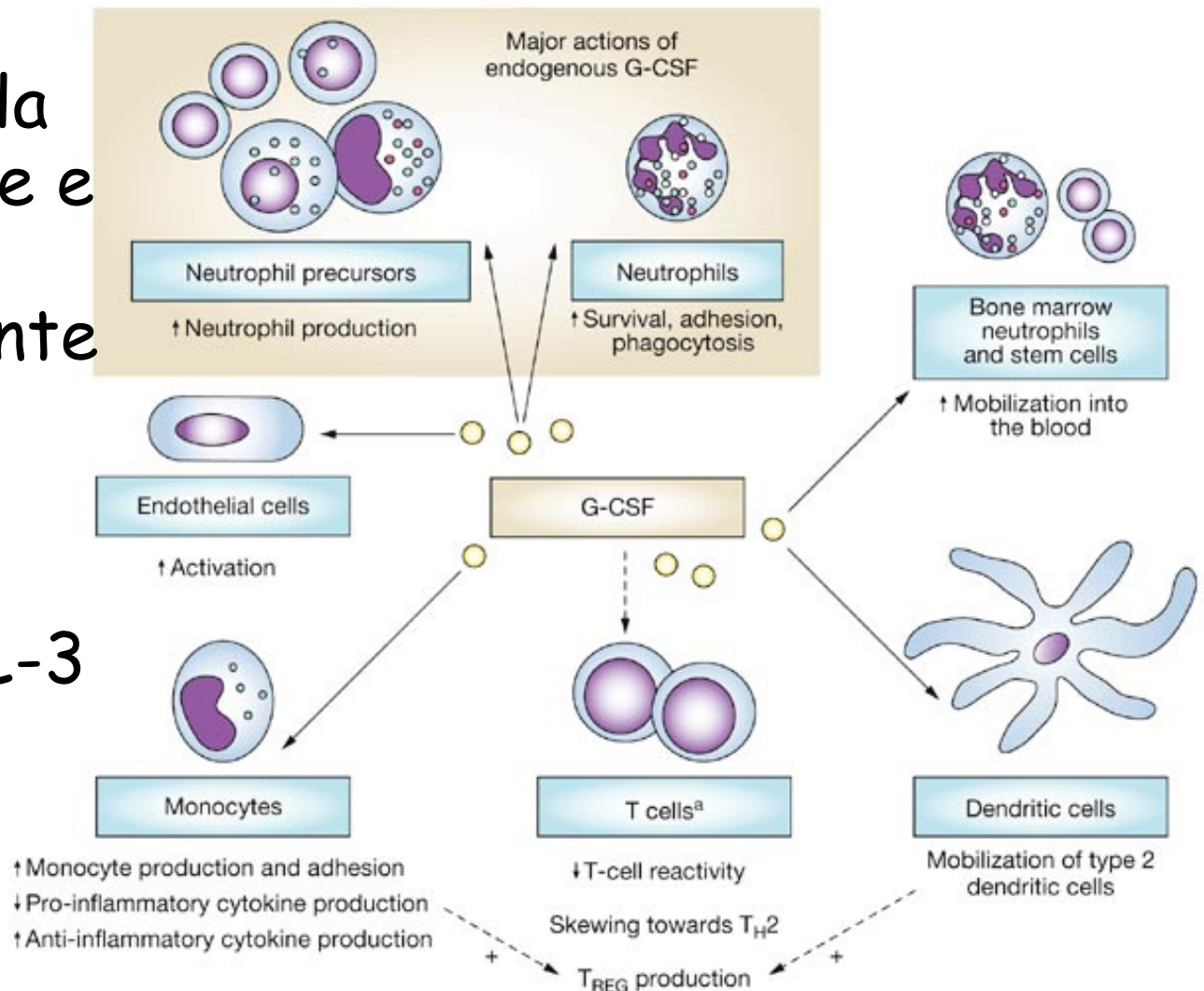
- 5 N-linked carbohydrate chains
- $\leq 22$  sialic acid residues
- 37 100 Da
- 52% carbohydrate

# Fattori di crescita mieloidi

- Glicoproteine che stimolano la proliferazione e la differenziazione di una o più linee cellulari mieloidi.
- Attualmente sono state prodotte forme ricombinanti di diversi fattori di crescita che comprendono:
  - **G-CSF** (fattore stimolante le colonie di granulociti)
  - **GM-CSF** (fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi)
  - **M-CSF** (fattore stimolante le colonie di monociti e macrofagi)
  - Trombopoietina
  - PIXY321 proteina di fusione di GM-CSF e Il-3 con potenzialità di fattore di crescita sia per le linee cellulari mieloidi che per i megacariociti

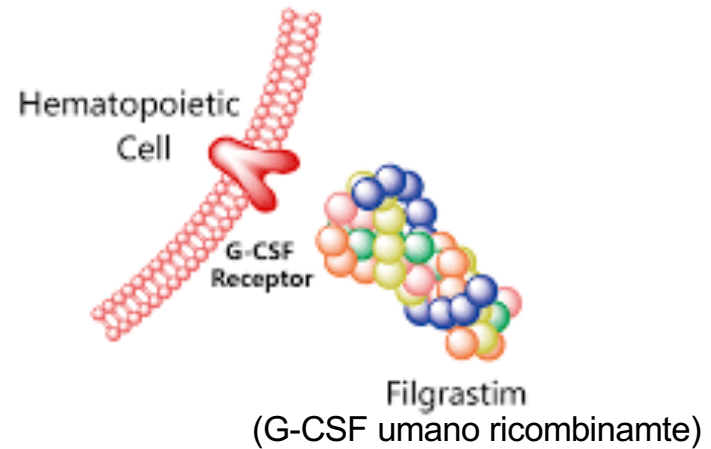
# G-CSF: fattore stimolante le colonie di granulociti

- Stimola la proliferazione, la differenziazione e la funzione preferenzialmente delle linee granulocitarie
- Ha un ruolo sinergico con IL-3 e GM-CSF nello stimolare altre linee cellulari



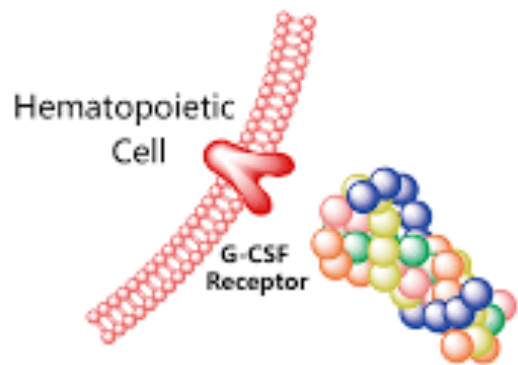


# G-CSF umano ricombinante (filgrastim)

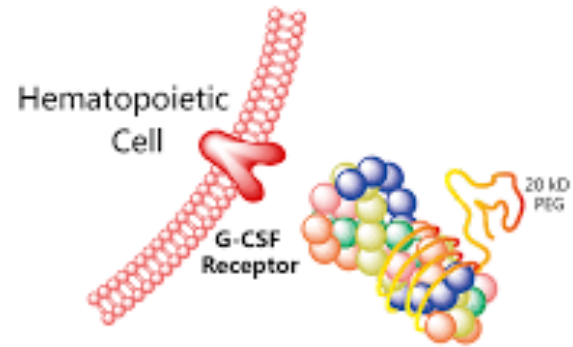


- È una proteina di 175 aa, prodotta in *Escherichia coli*
- A differenza del G-CSF non è glicosilata e contiene una metionina N-terminale supplementare
- Aumenta principalmente la produzione di neutrofili e ne potenzia l'azione fagocitica e citotossica

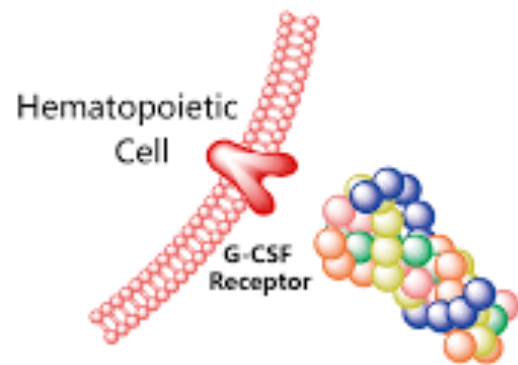




Filgrastim  
(G-CSF umano ricombinante)



Pegfilgrastim  
Lipegfilgrastim



Lenograstim (forma glicosilata di G-CSF umano ricombinante)

# G-CSF umano ricombinante: usi clinici

- Nella neutropenia grave conseguente a trapianto autologo di midollo e a chemioterapia ad alte dosi
- Nel trattamento di neutropenie congenite gravi
- In pazienti con anemia aplastica
- Nella neutropenia dei malati di AIDS in trattamento con zidovudina
- Viene somministrato per via sottocutanea o e.v. rapida
- Viene somministrato giornalmente e il dosaggio viene aggiustato sulla base degli esami emocitometrici
- La terapia viene usualmente continuata per 14-21 giorni

# G-CSF umano ricombinante: effetti collaterali

Nei pazienti che ricevono dosi elevate per un tempo protratto

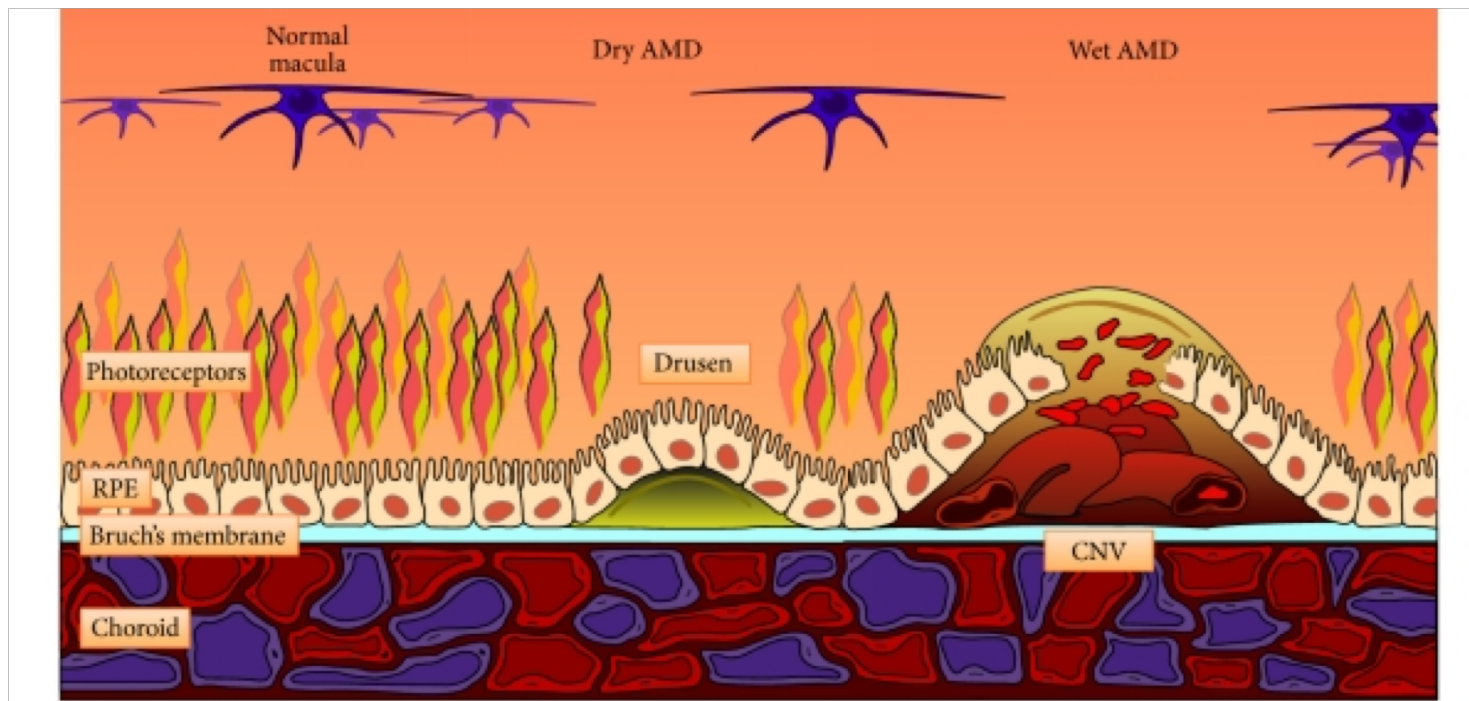
- Dolori ossei di media intensità
- Reazioni cutanee locali dopo somministrazione sottocutanea
- Rare reazioni allergiche

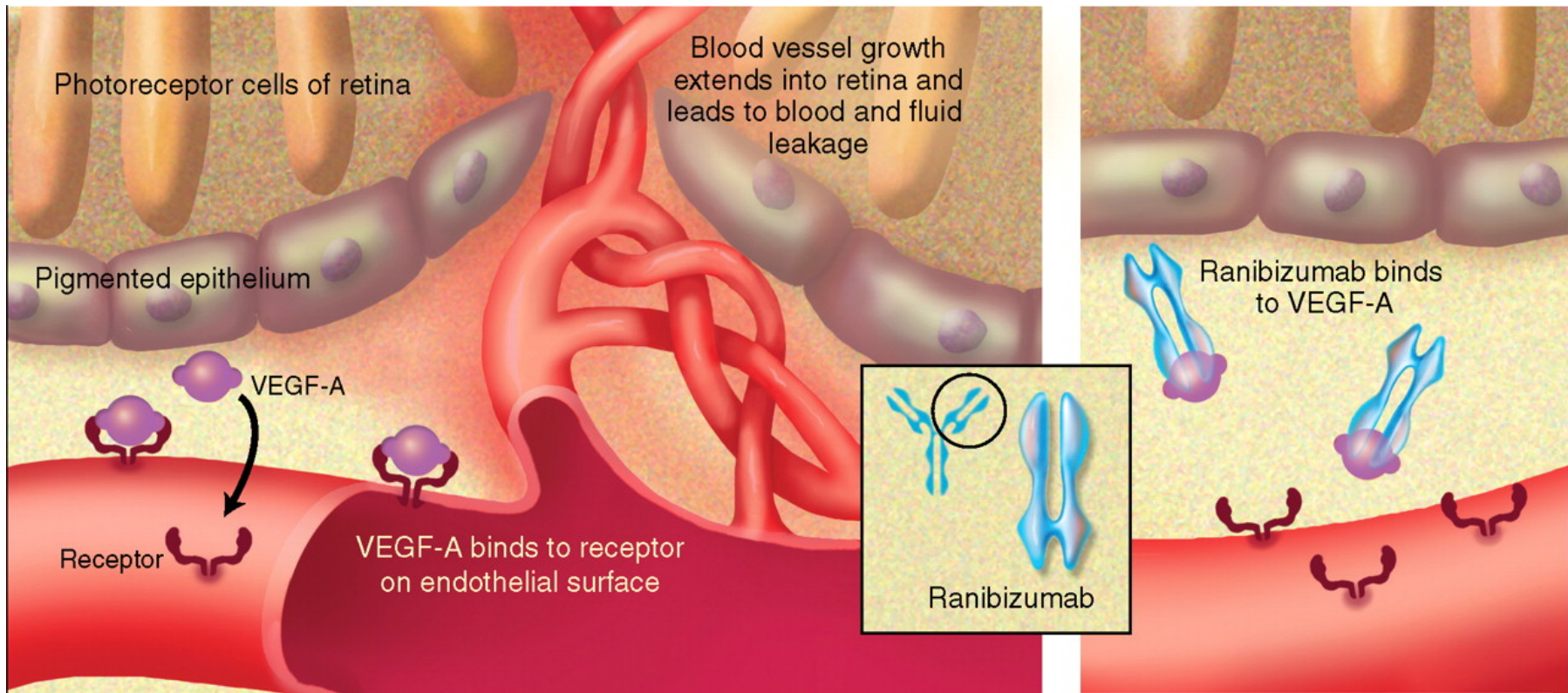
# G-CSF umano ricombinante: effetti collaterali

- Sindrome da perdita capillare. Si tratta di una condizione grave che può essere letale e che si manifesta con ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione.
- Molto rara
- Rivolgersi immediatamente al medico in caso di edema, aumento della frequenza delle minzioni, difficoltà respiratoria, gonfiore addominale e astenia.

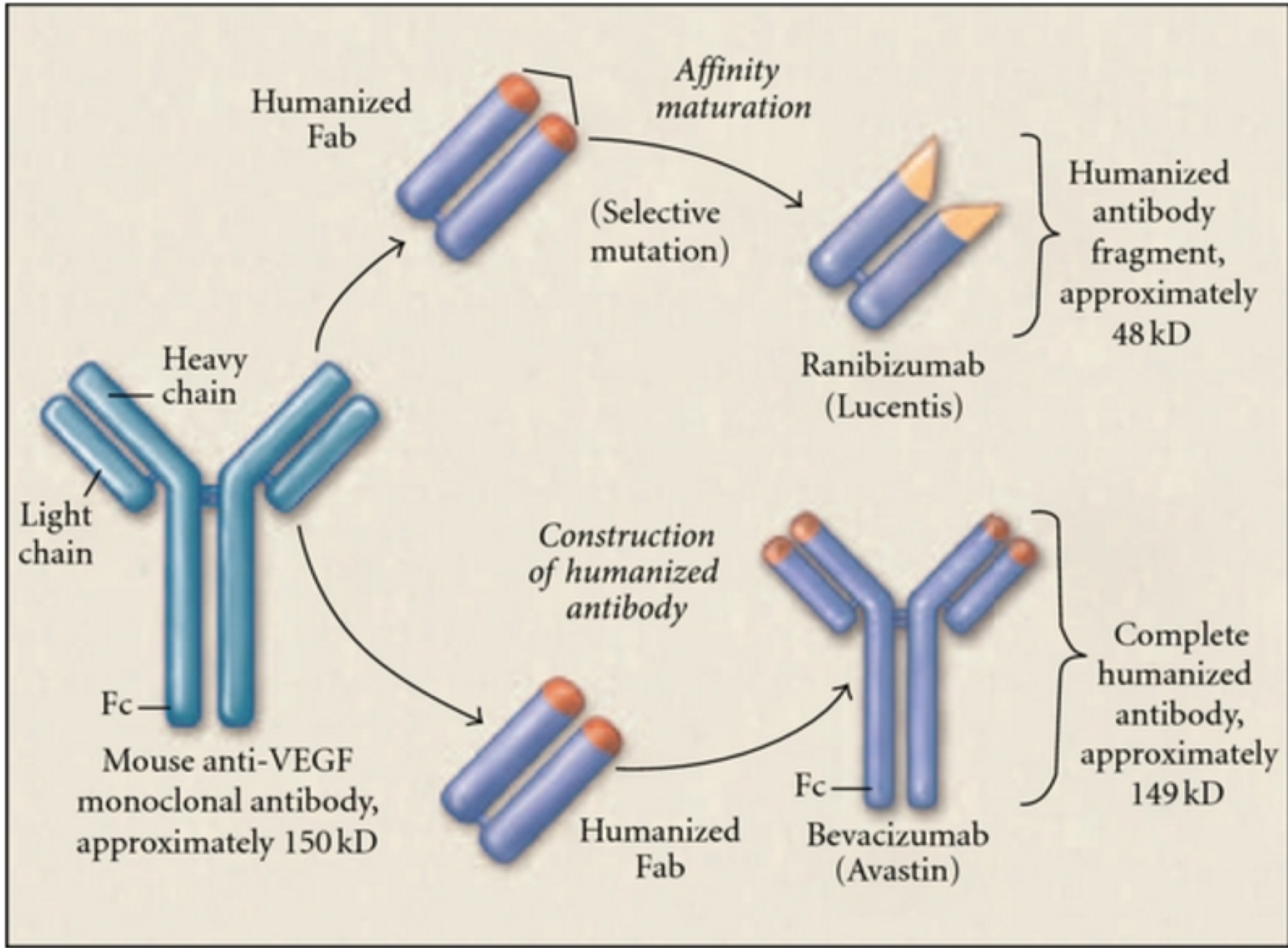
Farmaci biologici in oculistica

- La degenerazione maculare legata all'età (AMD: aged-related macular degeneration) è una malattia che colpisce la parte centrale della retina (macula), provocando distorsione delle immagini e perdita della visione centrale. Il 90% circa dei pazienti con AMD in stadio avanzato presenta la forma secca (atrofica), associata a lento deterioramento della visione centrale, la forma meno invalidante per la quale non esistono al momento trattamenti né curativi né preventivi. La AMD neovascolare (essudativa) è caratterizzata invece dalla formazione di vasi sanguigni anormali sotto la retina e la macula che causano emorragie e fuoriuscita di liquidi, responsabili della perdita progressiva della visione centrale. La maggior parte dei pazienti con AMD con una perdita della vista sino alla cecità legale presenta la forma neovascolare.











# Ranibizumab (Lucentis)

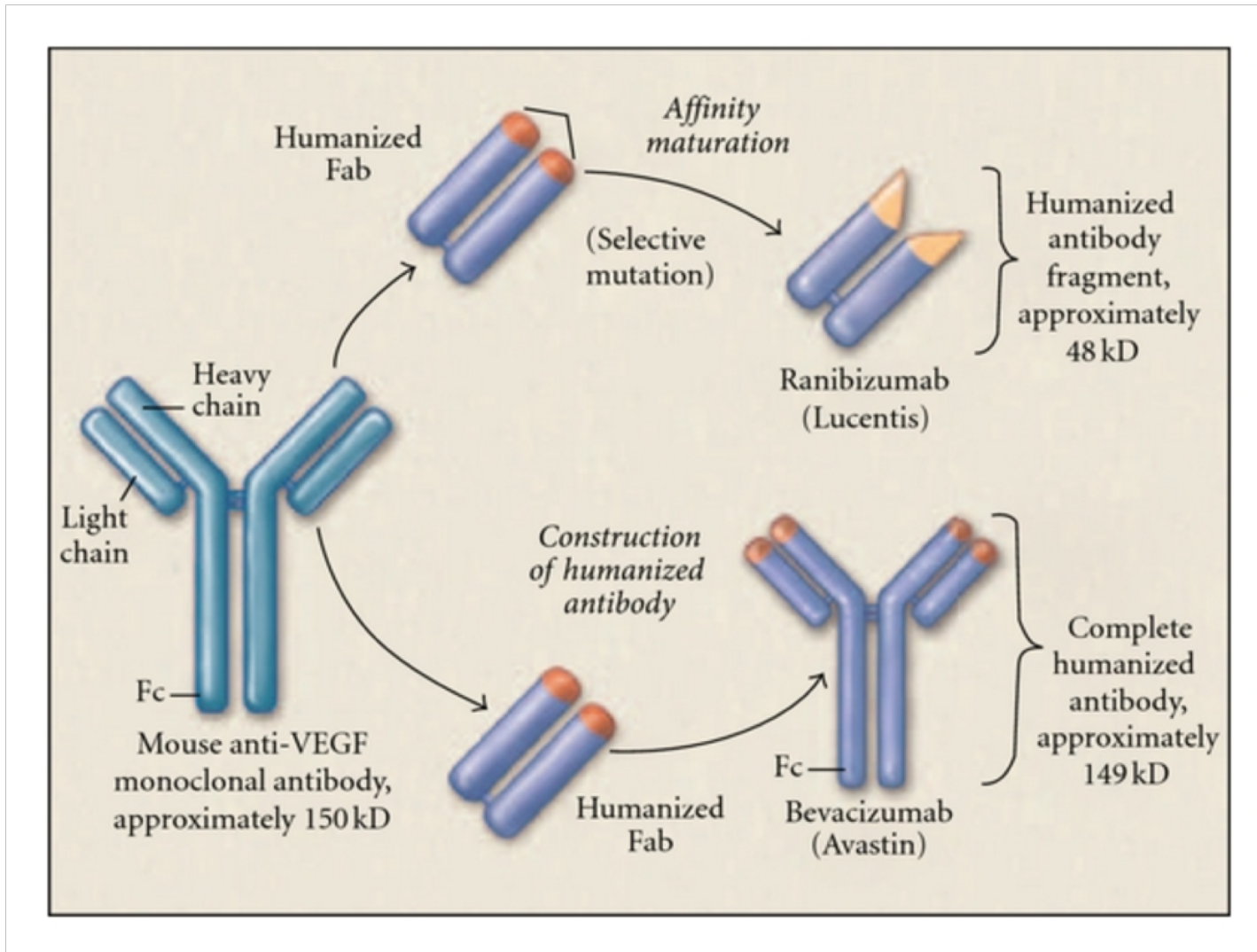


- La dose raccomandata è 0,5 mg (0,05 ml) intravitreale. Il trattamento con LUCENTIS viene iniziato con una fase di attacco di una iniezione al mese per tre mesi consecutivi, seguita da una fase di mantenimento in cui i pazienti devono essere controllati mensilmente per l'acuità visiva. L'intervallo tra due dosi non deve essere inferiore a 1 mese.

# Ranibizumab: effetti avversi

- L'incidenza degli eventi avversi gravi è compresa fra lo 0,4% e lo 0,8%:  
scollamento della retina, endoftamiti, iridociclititi, emorragie retiniche, aumento della pressione intraoculare, diminuzione transitoria della vista. La comparsa di effetti indesiderati ha indotto il 3% dei pazienti a sospendere il trattamento

# E il bevacizumab?



## Ranibizumab: costi

- Il costo di una singola siringa preriempita è 1.105 €. Considerando 3-12 iniezioni all'anno, il costo annuo è compreso tra 3.315€ e 13.260 €.

## Bevacizumab: costi

- Il costo di una somministrazione è 40 - 80 €.

# DL 29 aprile 2014

Il nuovo testo approvato alla Camera il 29 aprile cancella tutte e tre queste ipotesi e definisce in un nuovo articolo come si possono usare i farmaci off label ben documentati pur in presenza di un farmaco già registrato e recita così:

**1.** All'articolo 48, comma 19, lettera b), numero 3), del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, sono aggiunte, in fine, le seguenti parole: «e, anche su richiesta delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano o delle società scientifiche nazionali del settore clinico di specifico interesse, sentito il Consiglio superiore di sanità, alla sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio».

**2.** Dopo il comma 4 dell'articolo 1 del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, è inserito il seguente: «4-bis. Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'AIFA, sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni».

29 gen  
2018

SEGNALIBRO

FACEBOOK

TWITTER

TAG

Farmaci

SENTENZE

## Avastin, Lucentis e la necessaria concorrenza

di Michele Carpagnano (partner Studio legale Dentons)

Lo scorso 23 gennaio la Corte di giustizia dell'Unione europea si è pronunciata nella causa C-179/16 che ha visto contrapposte Roche e Novartis all'Autorità garante della concorrenza e del mercato (Agcm). La causa si colloca nel solco dell'impugnazione da parte delle due case farmaceutiche del provvedimento con cui l'Agcm ha comminato nel 2014 a Roche e Novartis sanzioni per un importo complessivo di oltre 180 milioni di euro per aver realizzato un'intesa restrittiva della concorrenza in violazione dell'articolo 101 del Trattato sul

funzionamento dell'Unione europea (Tfue). Nel provvedimento sanzionatorio, confermato in primo grado dal Tar Lazio, l'Agcm ha ritenuto che Roche e Novartis si sarebbero accordate per ottenere una differenziazione artificiosa tra i medicinali Avastin e Lucentis.

Non è trascurabile l'impatto della sentenza europea per il settore farmaceutico dal momento che impone (prudenzialmente) alle case farmaceutiche di rivalutare, al di fuori naturalmente delle ipotesi di produzione e commercializzazione illecita dei medicinali, i rapporti di sostituibilità (e quindi di concorrenza) tra medicinali sulla base del loro effettivo impiego terapeutico. E ciò anche qualora, come nel caso di specie, i medicinali appartengono a due mondi (oncologico e oftalmico) apparentemente molto lontani tra loro.

Secondo l'Agcm, i due medicinali sarebbero in realtà del tutto equivalenti tra loro per il trattamento di malattie oftalmiche. L'intesa tra operatori concorrenti avrebbe avuto lo scopo di diffondere notizie in grado di ingenerare preoccupazioni sulla sicurezza degli usi oftalmici dell'Avastin (commercializzato da Roche) per causare uno spostamento della domanda a favore del farmaco più caro Lucentis (commercializzato da Novartis). L'Agcm ha ritenuto che tale artificiale spostamento avrebbe generato costi supplementari, a carico del servizio sanitario italiano, stimati in circa 45 milioni di euro per il solo anno 2012.

