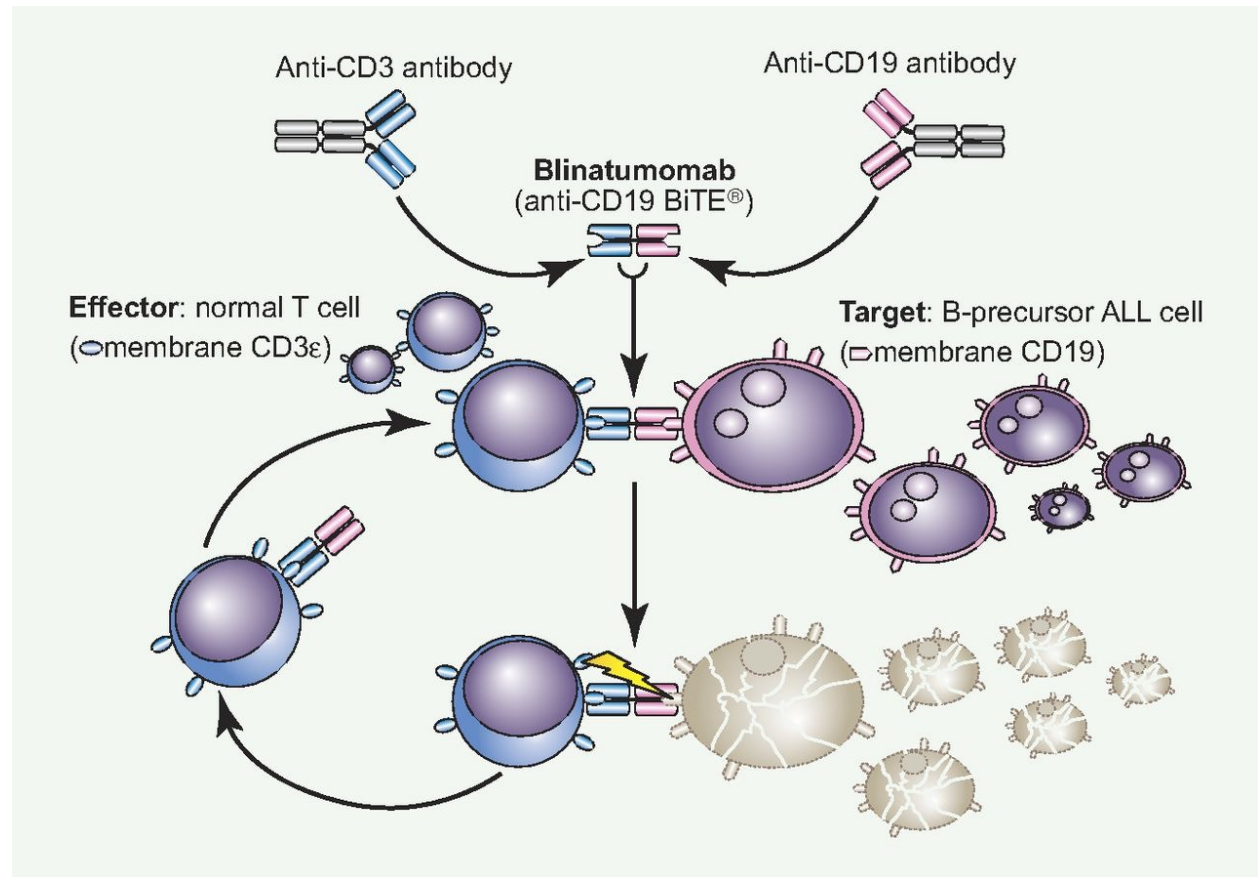


Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Blinatumomab	Blincyto®	LLA B recidivante	CD19/CD3ε	i.v.

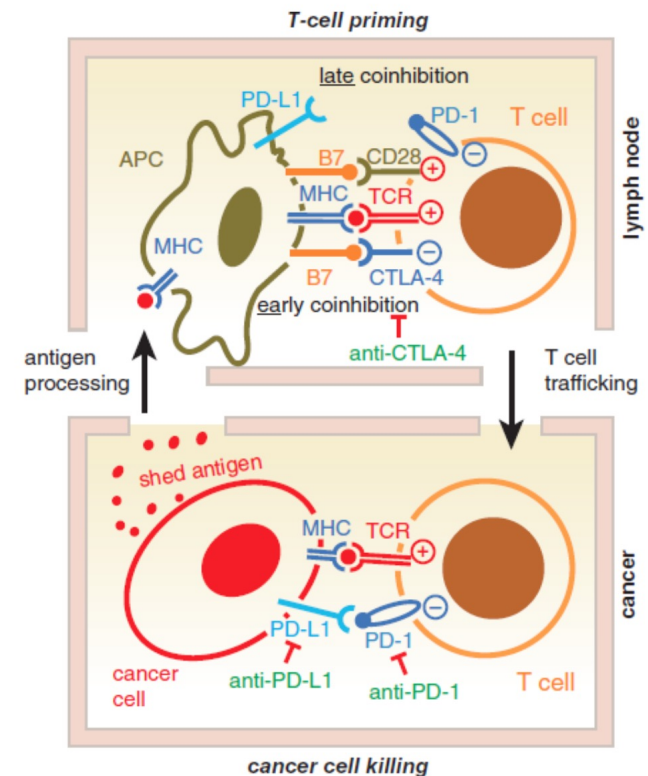
Attiva i linfociti T inducendo citotossicità sulle cellule B CD19+

BITE bispecific T cell engager



Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.

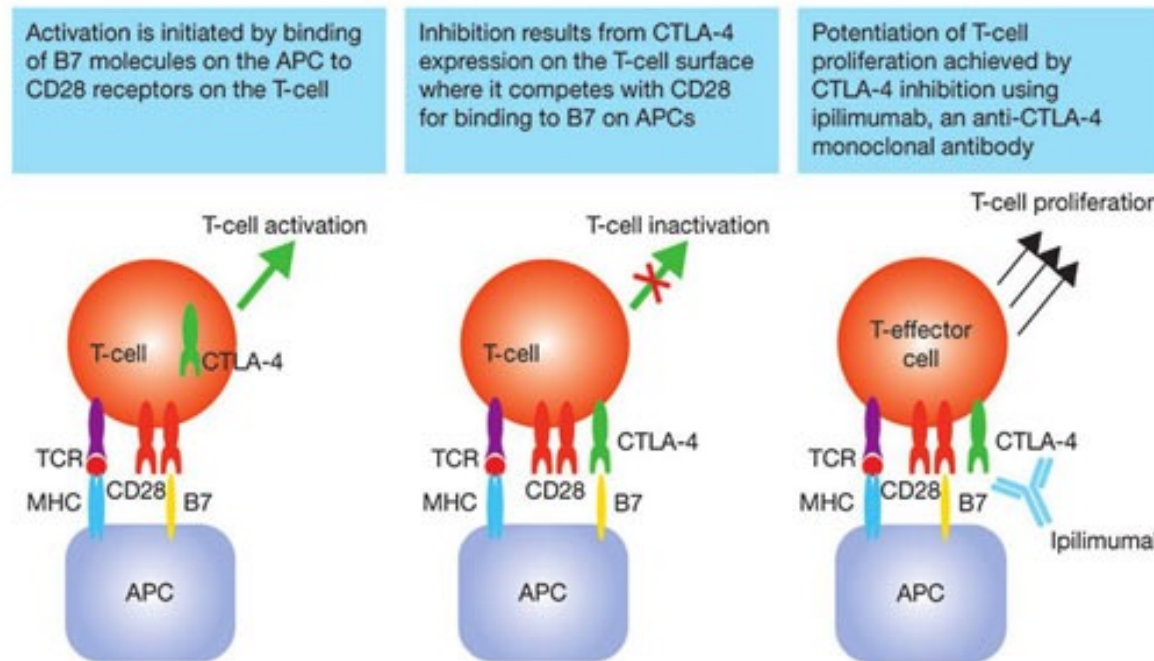
## Immune checkpoint inhibitors



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

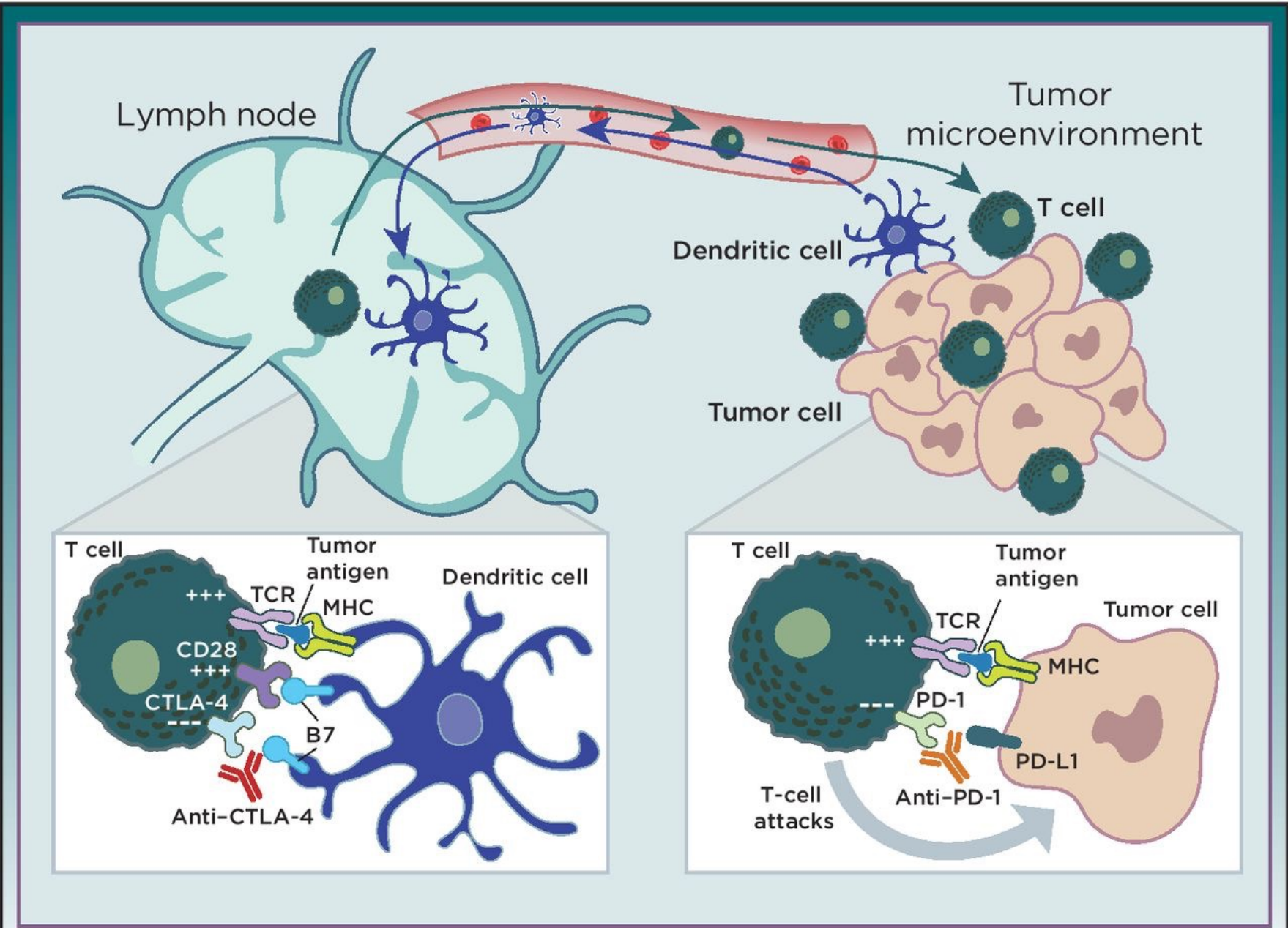
**HISTORY: Immune Checkpoint Inhibitors**

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.



MHC = major histocompatibility complex; APC = antigen presenting cell; TCR = T-cell receptor; CTLA-4 = cytotoxic T lymphocyte-4

FIG. 1. T-cell activation and mechanism of action of ipilimumab (adapted with permission from Weber<sup>51</sup>). APC, antigen presenting cell; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen-4; TCR, T-cell receptor; MHC, major histocompatibility complex.



© 2016 American Association for Cancer Research

Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Ipilimumab	Yervoy®	Melanoma	CTLA-4	i.v.
Nivolumab	Opdivo®	Melanoma, NSCLC, ca renale, linfoma di H.	PD-1	i.v.
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanoma, NSCLC, ca uroteliale, linfoma di H.	PD-1	i.v.

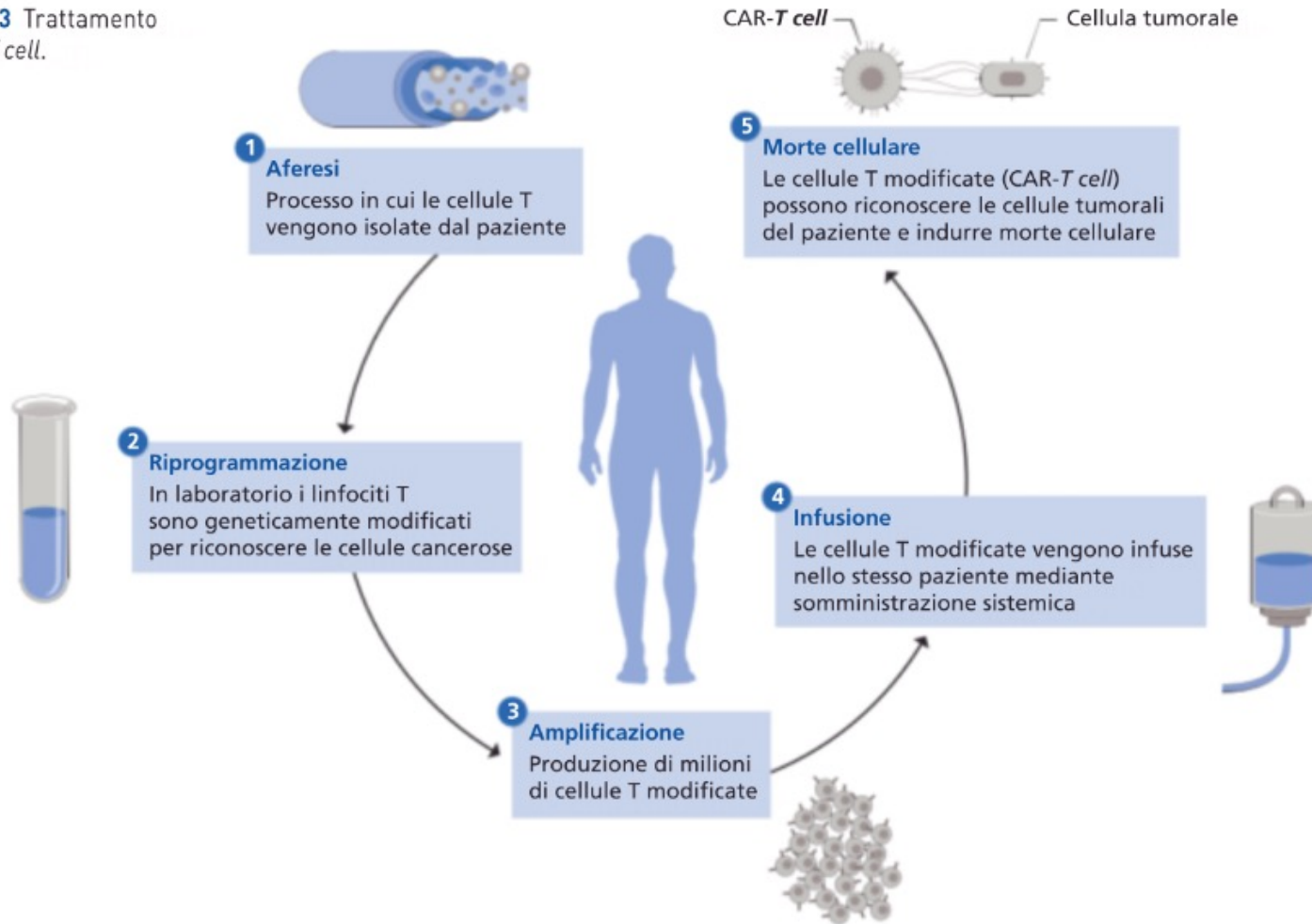
Ipilimumab: tossicità immunomediata nella maggior parte dei pazienti (73,6%), a carico della cute (prurito, rash, vitiligine) e tratto GI (diarrea, colite).

Tossicità immunomediata molto più rara con i mab anti PD-1

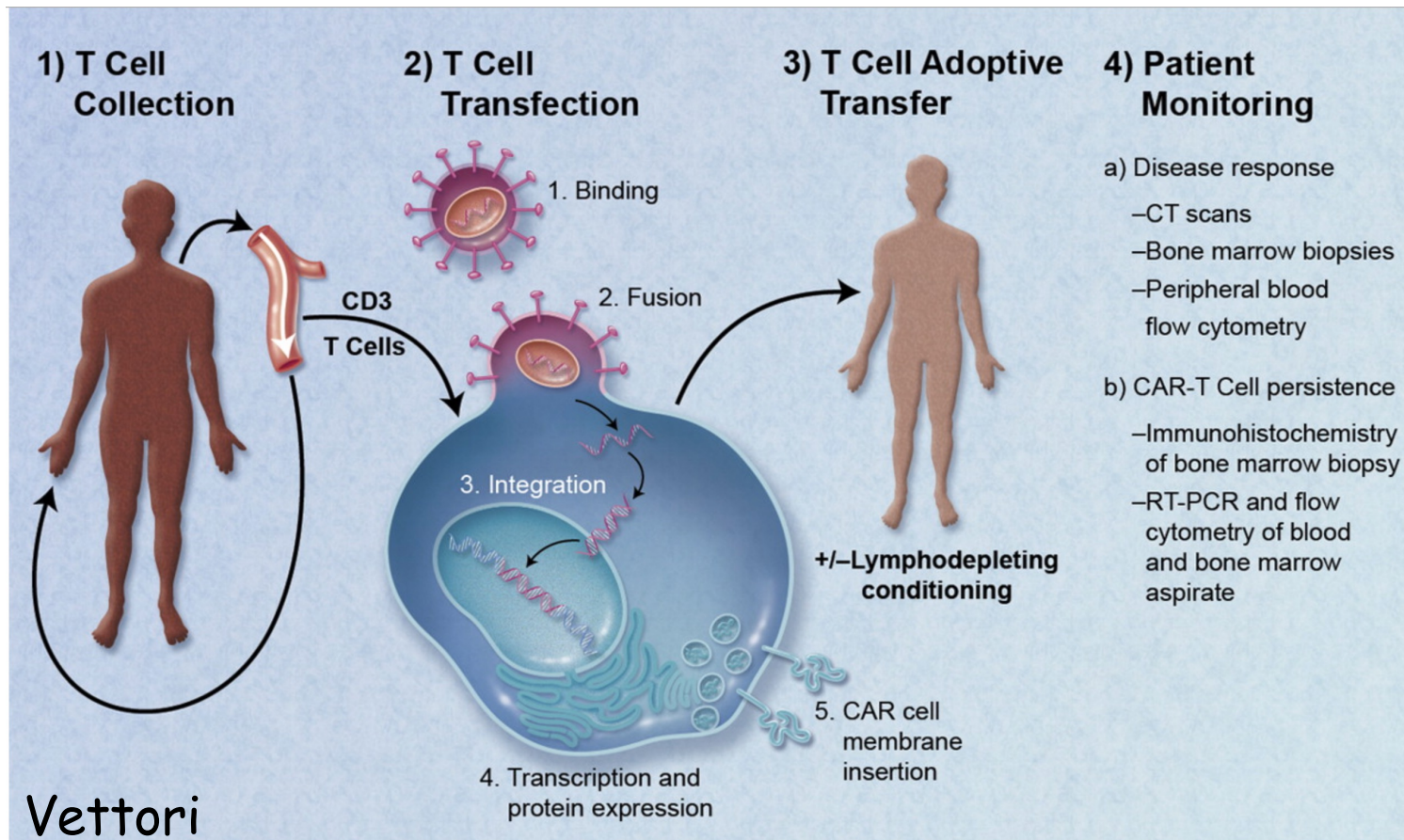
Spesso usati in combinazione

# CAR-T (Chimeric Antigen Receptor)

Figura 20.3 Trattamento con CAR-T cell.

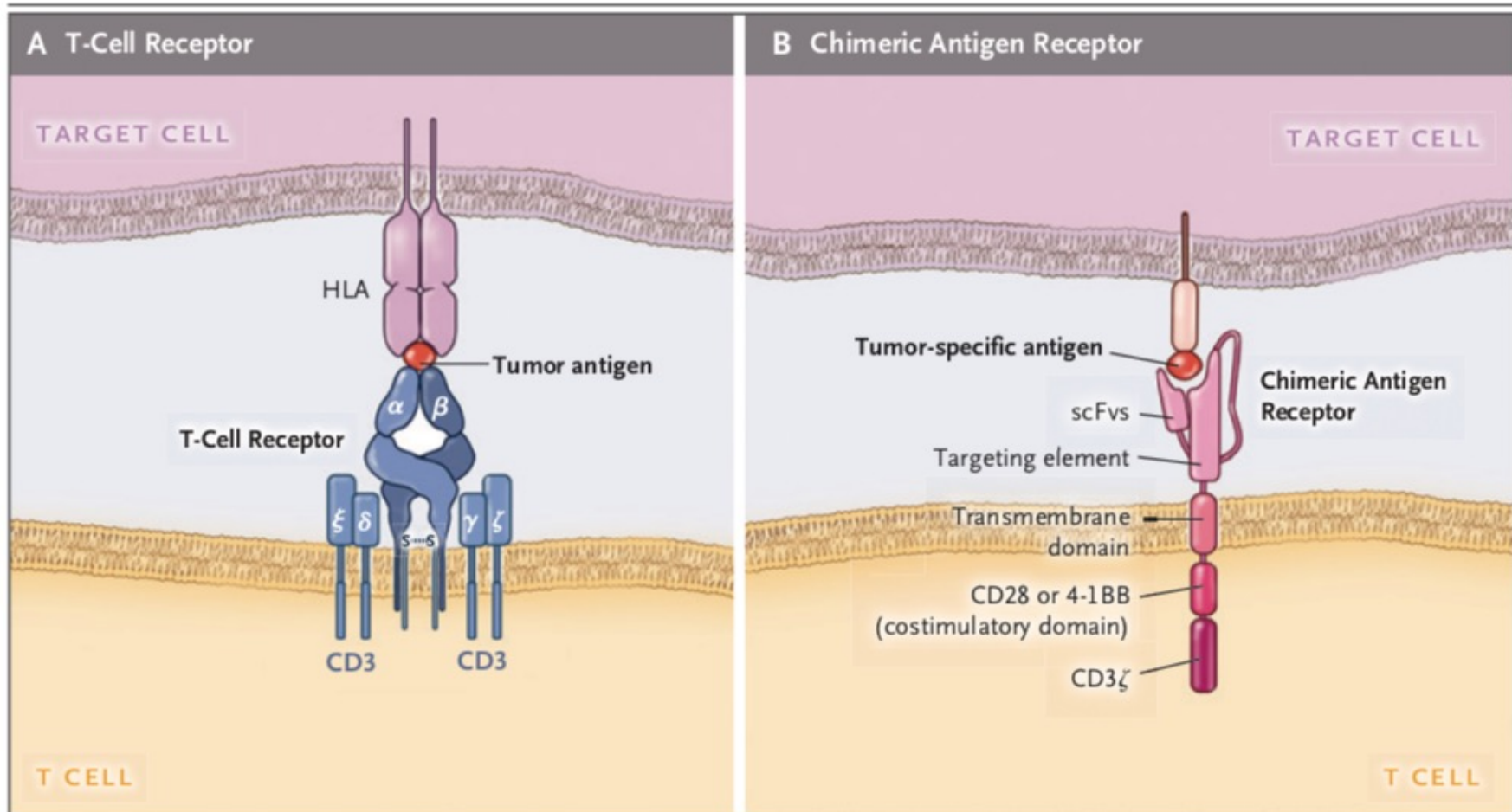


# CAR-T (Chimeric Antigen Receptor)



Vettore lentivirale: axicabtagene citoleucel (Yescarta®) (approvato per linfoma a grandi cellule B refrattario o recidivante)

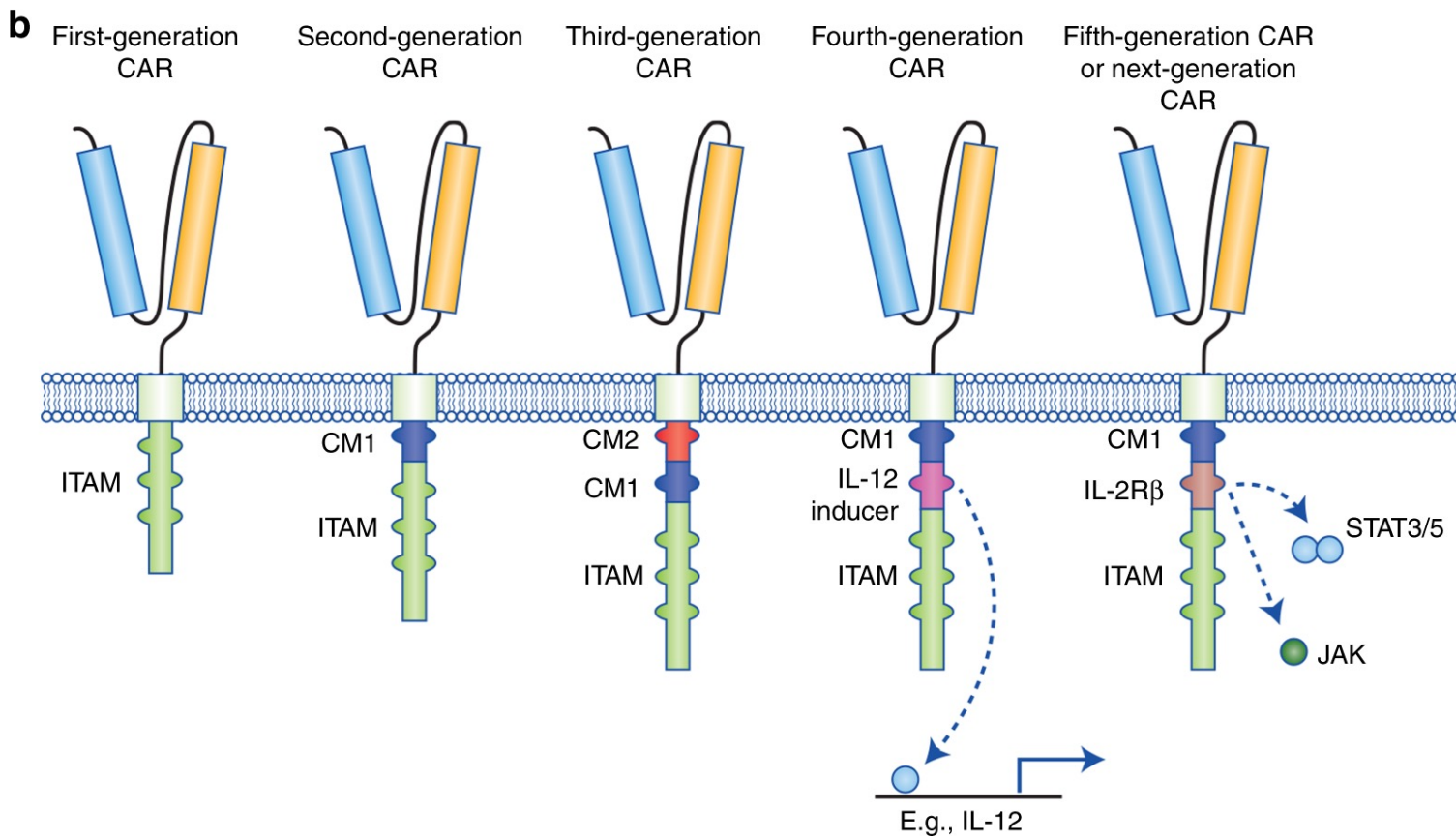
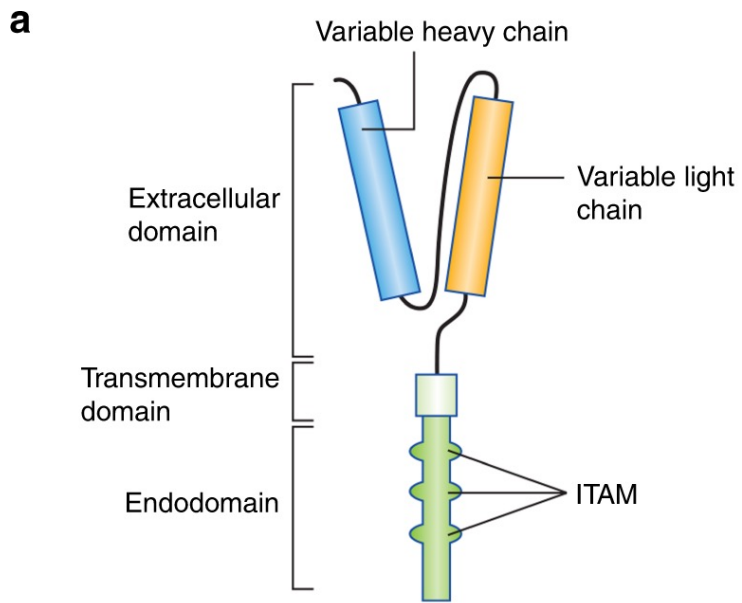
Vettore retrovirale: tisagenlecleucel (Kymriah®) (approvato per LLA a cellule B refrattaria o recidivante e linfoma a grandi cellule B refrattario o recidivante)

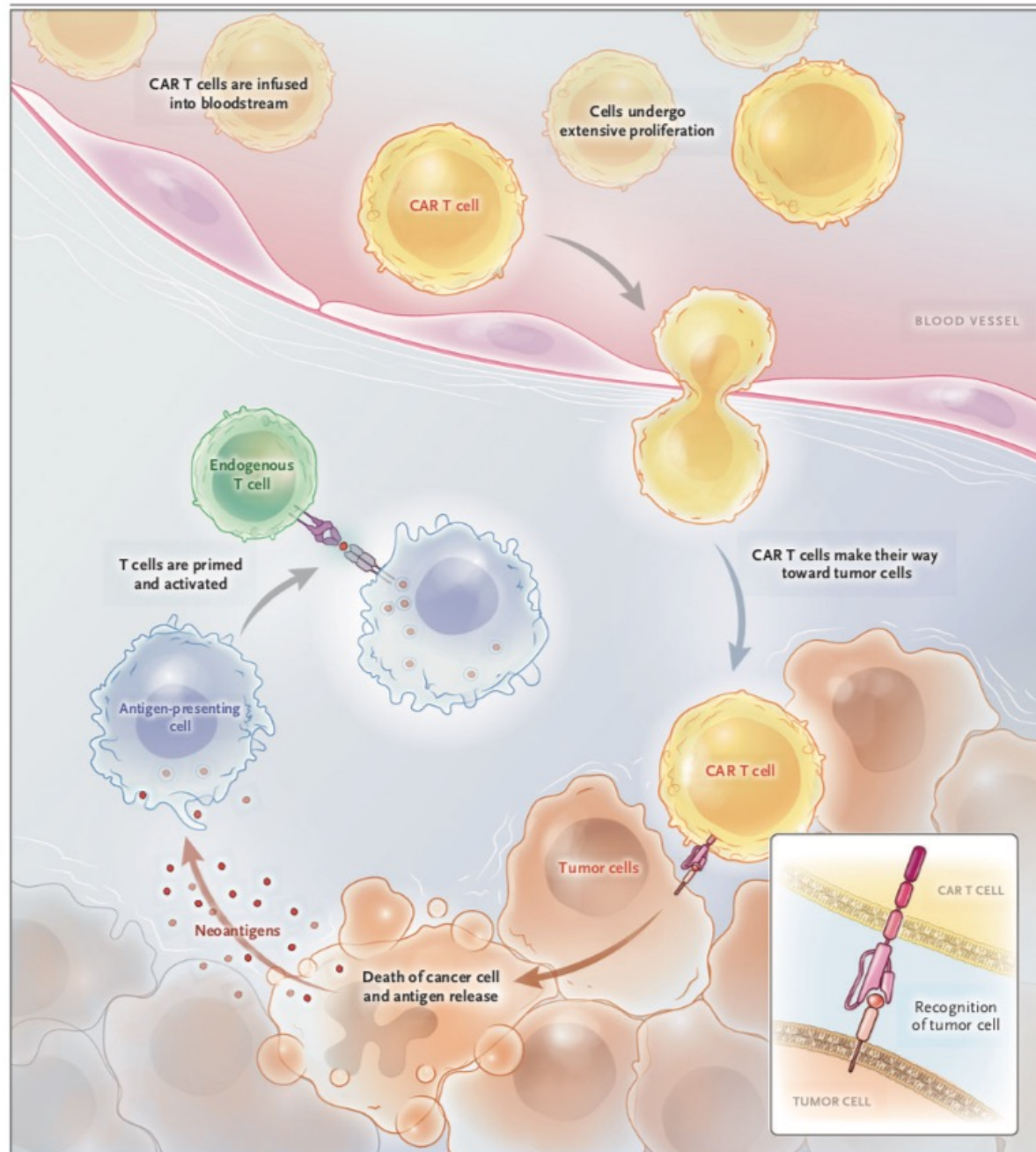


**Figure 2. Structure of CARs and T-Cell Receptors.**

Panel A shows the structure of a T-cell receptor, which consists of heterodimeric and antigen-specific  $\alpha$  and  $\beta$  chains that closely associate with the invariant  $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ , and  $\zeta$  chains of the CD3 complex. The T-cell receptor binds to the HLA allele that has a bound peptide derived from a tumor antigen on the target cell. Panel B shows the CAR, which includes the single-chain variable fragment (scFv) that binds to tumor antigens, fused to a spacer and transmembrane domain. The intracellular domain contains costimulatory domains, such as CD28 and 4-1BB and the CD3 $\zeta$  chain, which drive signal activation and amplification of CAR T cells. S–S denotes disulfide bond.







**Figure 1. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells Engrafting, Trafficking to Tumor, and Proliferating Extensively after Infusion.**

After infusion, CAR T cells leave the blood and travel to sites of tumor, where they identify and kill tumor cells. This can trigger extensive proliferation of CAR T cells and the release of tumor antigens, which activates the immune system to recruit non-CAR T cells, thus eliciting further antitumor responses in a process known as cross priming.

<b>Table 1. Responses to CAR T-Cell Therapy.*</b>			
<b>Disease</b>	<b>Response Rate</b> <i>percent</i>	<b>Comments</b>	<b>Reference</b>
<b>Leukemia</b>			
B-cell acute lymphoblastic leukemia (in adults)	83–93	High initial remission rates; unresolved issue is whether CAR T-cell therapy is definitive therapy or should be followed by allogeneic hematopoietic stem-cell therapy	Park et al., <sup>35</sup> Davila et al., <sup>36</sup> Turtle et al. <sup>37</sup>
B-cell acute lymphoblastic leukemia (in children)	68–90	Approximately 25% of patients reported to have a relapse with CD19-negative or CD19-low leukemia; CD22 CAR T cells may improve survival among some patients with CD19 relapses	Maude et al., <sup>34</sup> Maude et al., <sup>38</sup> Fry et al., <sup>39</sup> Lee et al. <sup>40</sup>
Chronic lymphocytic leukemia	57–71	Relapse is rare in patients who have a complete response; ibrutinib appears to increase response rates	Porter et al., <sup>41</sup> Turtle et al. <sup>42</sup>
<b>Lymphoma</b>			
Diffuse large B-cell lymphoma	64–86	Approximately 40–50% of patients reported to have a durable complete response	Turtle et al., <sup>43</sup> Kochenderfer et al., <sup>44</sup> Schuster et al., <sup>45</sup> Neelapu et al. <sup>46</sup>
Follicular lymphoma	71	At a median follow-up of 28.6 mo, the response was maintained in 89% of patients who had a response	Schuster et al. <sup>45</sup>
Transformed follicular lymphoma	70–83	A total of 3 of 3 patients with transformed follicular lymphoma had a complete response	Turtle et al., <sup>43</sup> Schuster et al., <sup>45</sup> Neelapu et al. <sup>46</sup>
Refractory multiple myeloma	25–100	B-cell maturation antigen CAR T cells; stringent complete response in approximately 25% of patients	Ali et al., <sup>47</sup> Fan et al., <sup>48</sup> Berdeja et al. <sup>49</sup>
<b>Solid tumors</b>			
Glioblastoma	ND	In case report from phase 2 study, complete response on magnetic resonance imaging after intravenous and cerebrospinal fluid administration of CAR T cells; response lasted 7.5 mo	Brown et al. <sup>50</sup>
Pancreatic ductal adenocarcinoma	17	In one patient with liver metastasis, CAR T-cell treatment produced a complete metabolic response in the liver but was ineffective against the primary pancreatic tumor	Beatty et al. <sup>51</sup>

\* ND denotes not determined.

**Table 2. Reported Toxic Effects of CAR T Cells.**

CAR Specificity and Adverse Effect	Reference
CD19 CAR	
B-cell aplasia and hypogammaglobulinemia	Kochenderfer et al., <sup>52</sup> Kalos et al. <sup>53</sup>
Cytokine release syndrome	Davila et al., <sup>36</sup> Lee et al., <sup>54</sup> Teachey et al. <sup>55</sup>
Dermatitis	Rubin et al. <sup>56</sup>
Hematophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome	Grupp et al., <sup>32</sup> Porter et al., <sup>41</sup> Teachey et al. <sup>55</sup>
Neurologic effects such as ataxia and aphasia	Brudno and Kochenderfer <sup>57</sup>
Cerebral edema	Gust et al. <sup>58</sup>
B-cell maturation antigen CAR: the cytokine release syndrome	Riches et al. <sup>59</sup>
Mesothelin CAR: anaphylaxis (antibody to murine single-chain variable fragments)	Maus et al. <sup>60</sup>
Carbonic anhydrase IX CAR: cholangitis (on-target)	Lamers et al. <sup>61</sup>
HER2/neu CAR: lethal cytokine release syndrome	Morgan et al. <sup>62</sup>
Carcinoembryonic antigen–related cell-adhesion molecule 5 (CEACAM5) CAR: hemorrhagic colitis (on-target)	Thistlethwaite et al. <sup>63</sup>

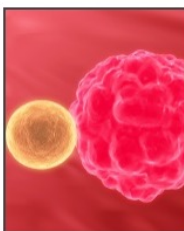
- Ad oggi, negli Stati Uniti e in Europa, sono due le terapie CAR-T approvate, il tisagenlecleucel (nome commerciale Kymriah) e axicabtagene ciloleucel (nome commerciale YesCARta) per le leucemie linfoblastiche acute (LLA) a cellule B e per i linfomi a grandi cellule B (DLBCL). Se negli Usa i prezzi per le due terapie sono stati fissati - 475 mila dollari e 373 mila dollari (pari rispettivamente a 400 mila euro e 320 mila euro circa) in Europa al momento solo il Regno Unito ha fissato un prezzo, e solo per il tisagenlecleucel: 282 mila sterline (312 mila euro circa).

Si tratta però di prezzi che non riferiscono al costo totale della terapia, che per essere somministrata necessita di strutture e personale adeguatamente formato, preparazione clinica del paziente (come la leucaferesi e la linfodeplezione) e capacità di gestione degli effetti collaterali, anche gravi, che possono insorgere in seguito alla somministrazione del farmaco vivente. Tutto questo, secondo alcune stime, potrebbe far crescere sensibilmente il costo della somministrazione delle terapie.

mag  
11  
2022

## Terapie cellulari CAR-T, due nuove approvazioni dalla Commissione Europea. Ecco le patologie coinvolte

TAGS: LINFOMA, MIELOMA MULTIPOLO, COMMISSIONE EUROPEA, CAR-T CELL. CAR-T



### ARTICOLI

06-05-2021 |

Mieloma multiplo, chiesta a Ema autorizzazione per nuova terapia Car-T

04-04-2022 |

Mieloma multiplo, via libera Ema a nuova terapia genica Car-T

18-03-2022 |

Linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario, approvata la terapia Car-T KTE-X19

La Commissione Europea (CE) ha approvato Tisagenlecleucel, terapia cellulare CAR-T, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario (r/r) dopo due o più linee di terapia sistemica. L'approvazione fa seguito al parere positivo di marzo del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ed è applicabile a tutti i 27 Stati membri dell'Unione Europea, più Islanda, Norvegia e Liechtenstein. Questa approvazione, fa sapere Novartis, rappresenta la terza indicazione per Tisagenlecleucel e la rende la prima terapia cellulare CAR T approvata nella UE per i pazienti affetti da linfoma follicolare recidivante e refrattario di grado 1, 2 e 3A.

Oltre al LFr/r, Tisagenlecleucel è approvato per il trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino ai 25 anni con leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o successiva recidiva e di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B r/r.

"Quando il linfoma follicolare non risponde al trattamento, o recidiva, diventa più aggressivo e difficile da trattare; i pazienti spesso finiscono per ricevere diverse linee terapeutiche, con benefici decrescenti", ha affermato **Pier Luigi Zinzani**, presidente della Commissione attività formative della SIE e Professore ordinario di Ematologia all'Università di Bologna. "L'approvazione di Tisagenlecleucel in Europa avvicina i pazienti affetti da linfoma follicolare a una terapia con un potenziale curativo, fornendo loro una speranza di esiti migliori".

L'approvazione si basa sui risultati dello studio globale di fase II ELARA, in cui l'86% dei pazienti trattati con Tisagenlecleucel ha avuto una risposta, incluso il 69% che ha avuto una risposta completa (CR). Tra i 97 pazienti valutabili per la sicurezza, il profilo di tollerabilità di Tisagenlecleucel è stato buono. È stata segnalata la sindrome da rilascio di citochine nel 50% dei pazienti dopo l'infusione di Tisagenlecleucel e non sono stati segnalati eventi di grado 3 o 4. Reazioni avverse neurologiche si sono verificate nel 9% dei pazienti entro otto settimane dall'infusione di Tisagenlecleucel e infezioni gravi si sono verificate nel 16% dei pazienti. Il Prof. **Andrés J. M. Ferreri**, Presidente della Fondazione Italiana Linfomi e Direttore dell'Unità di Linfomi dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano ha dichiarato "Questa approvazione rappresenta un passo importante per migliorare in maniera significativa la possibilità di guarigione di una popolazione numericamente rilevante e critica di pazienti oncematologici" ha concluso.

Attesa nelle prossime settimane anche l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea per ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) di Janssen. Cilta-cel ha già ricevuto il parere positivo dal CHMP per il trattamento di adulti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che abbiano ricevuto almeno tre linee di trattamento, precedentemente esposti a un agente immunomodulante, a un inibitore del proteasoma o a un anticorpo anti-CD38, e nei quali la malattia sia progredita durante l'ultimo trattamento.

Il parere positivo del CHMP è sostenuto dai dati emersi dallo studio CARTITUDE-1, pubblicati sulla rivista scientifica Lancet e presentati al Congresso annuale dell'American Society of Hematology. In precedenza, cilta-cel aveva ottenuto la designazione di Breakthrough Therapy negli Stati Uniti, di PRIME (PRIority MEdicines) da parte dell'agenzia europea EMA e la designazione di Breakthrough Therapy in Cina. Inoltre, la Commissione Europea e l'Agenzia dei prodotti medicinali e dei dispositivi medici giapponese (PDMA) avevano concesso a cilta-cel lo status di farmaco orfano nel 2020.

Cilta-cel è un'immunoterapia autologa, che comporta la riprogrammazione delle cellule T autologhe del paziente attraverso l'integrazione di un transgene che codifica un recettore chimerico dell'antigene (CAR), il quale identifica ed elimina le cellule che esprimono l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA). La proteina CAR di cilta-cel è costituita da una porzione extracellulare con due domini di riconoscimento anti-BCMA, progettati per conferire un'alta avidità e specificità contro il target BCMA presente sulle cellule tumorali. Quando si lega alle cellule che esprimono il BCMA, il CAR promuove l'attivazione delle cellule T, cui fa seguito la loro espansione e l'eliminazione delle cellule target.

**Comunicato stampa n. 583** - L'Agenzia Italiana del Farmaco ha dato il via libera alla rimborsabilità della prima terapia a base di cellule CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) disponibile in Italia.

La nuova terapia, denominata Kymriah (tisagenlecleucel), potrà essere prescritta secondo le indicazioni approvate da EMA e utilizzata presso i centri specialistici selezionati dalle Regioni, per pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) resistenti alle altre terapie o nei quali la malattia sia ricomparsa dopo una risposta ai trattamenti standard e per pazienti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B.

Le terapie CAR-T rappresentano una strategia immunoterapica di ultimissima generazione nella lotta ai tumori ematologici. Utilizzano i globuli bianchi (linfociti T) prelevati dal paziente e appositamente ingegnerizzati per attivare il sistema immunitario; una volta reinfusi nel paziente, entrano nel circolo sanguigno e sono in grado di riconoscere le cellule tumorali e di eliminarle.

Con l'approvazione da parte del Consiglio di amministrazione di AIFA, si è concluso l'iter procedurale per garantire l'accesso a queste nuove terapie salvavita ad esito di una negoziazione contrassegnata da uno spirito di responsabile collaborazione con l'azienda.

“Le caratteristiche tecniche e operative di questo tipo di terapia, e soprattutto la gestione delicata dei possibili effetti collaterali ha reso necessario rispetto al passato un lavoro diverso di pianificazione - dichiara il direttore generale di AIFA Luca Li Bassi - che ha coinvolto, in ruoli parimenti fondamentali, tutti gli attori del Sistema Sanitario Nazionale. Un lavoro di squadra puntuale e attento ha fatto in modo di aprire un percorso che garantirà a breve un accesso presso centri specialistici distribuiti nelle diverse aree geografiche del territorio nazionale.

L'approvazione attraverso un nuovo modello di rimborso, **il pagamento al risultato (*payment at results*), utilizzato da AIFA per la prima volta**, è dunque l'atto conclusivo di un lavoro di programmazione sanitaria per il quale - conclude Li Bassi - intendo ringraziare il lavoro del personale e delle Commissioni dell'AIFA (CTS-CPR), il Centro Nazionale Trapianti, le Regioni, il supporto tecnico del prof. Franco Locatelli, presidente del Consiglio Superiore di Sanità, delle Società Scientifiche e l'interessamento diretto dello stesso Ministro, che ha incoraggiato e facilitato un ottimo lavoro di squadra con le direzioni del Ministero della Salute”.

“L'approvazione in CdA della prima terapia CAR-T – dichiara il presidente Stefano Bonaccini – segna un passaggio molto importante per la salute pubblica e per il nostro SSN, che intorno a questa negoziazione ha visto un cambio rispetto al passato”.



«Kymriah» e' indicato per il trattamento di:

Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a venticinque anni di eta' con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che e' refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.

Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o piu' linee di terapia sistemica.

Confezione

1,2 x 10<sup>6</sup> - 6,0 x 10<sup>8</sup> cellule T vitali CAR positive - dispersione per infusione - uso endovenoso - sacche per infusione in etilene vinil acetato (EVA) - 10-50 ml

A.I.C. n. 046996017/E (in base 10);

classe di rimborsabilita': H;

prezzo ex factory (IVA esclusa): € 320.000,00;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 528.128,00.

### Classificazione ai fini della rimborsabilita'

La specialita' medicinale «Yescarta» (axicabtagene ciloleucel) e' classificata come segue:

confezione: 0,4 x 10 alla ottava - 2 x 10 alla ottava cellule - dispersione per infusione - uso endovenoso - sacca per crioconservazione in etilene vinil acetato - A.I.C. n. 046995015/E (in base 10);

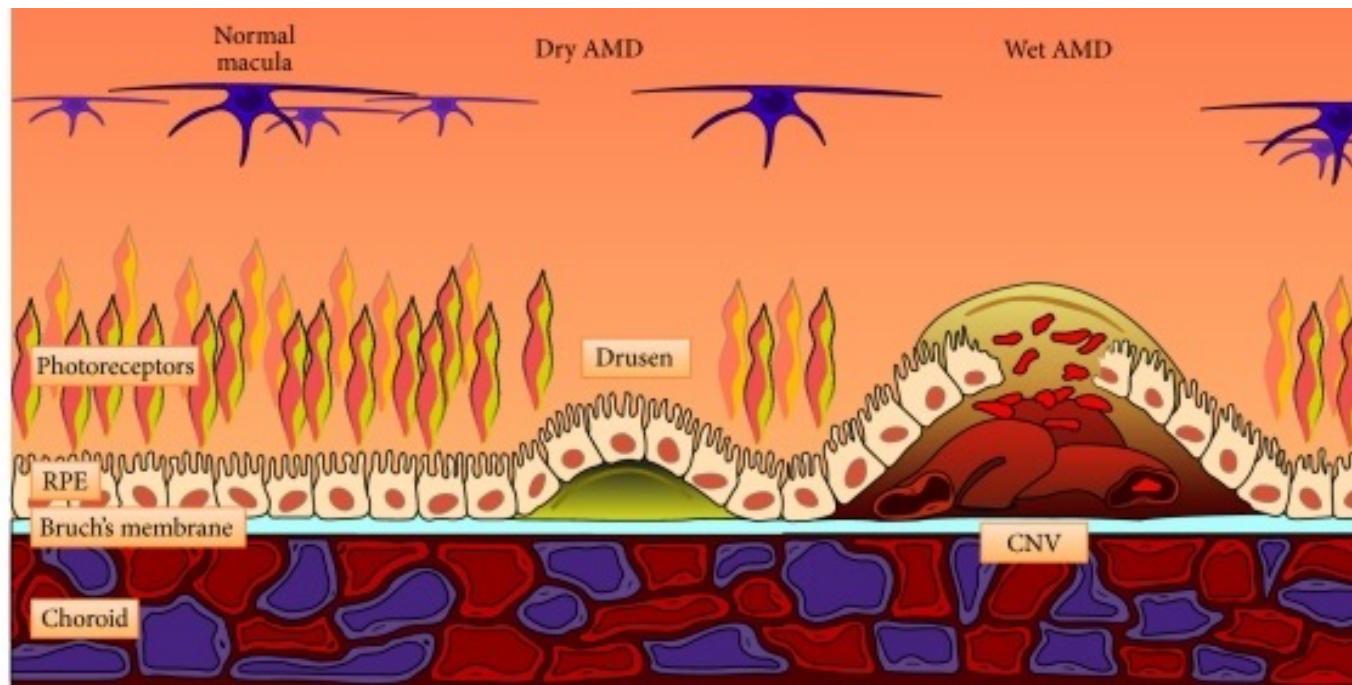
classe di rimborsabilita': H;

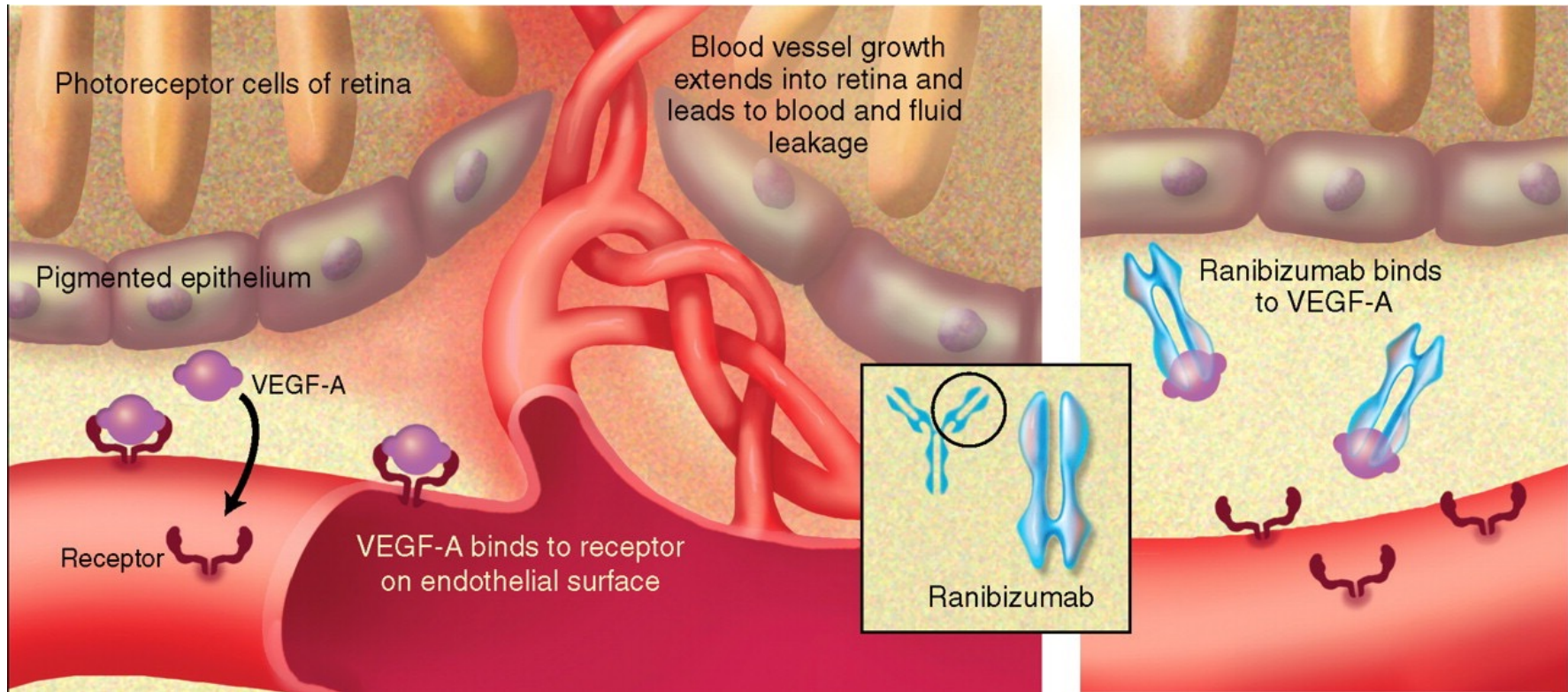
prezzo ex factory (I.V.A. esclusa): euro 327.000,00;

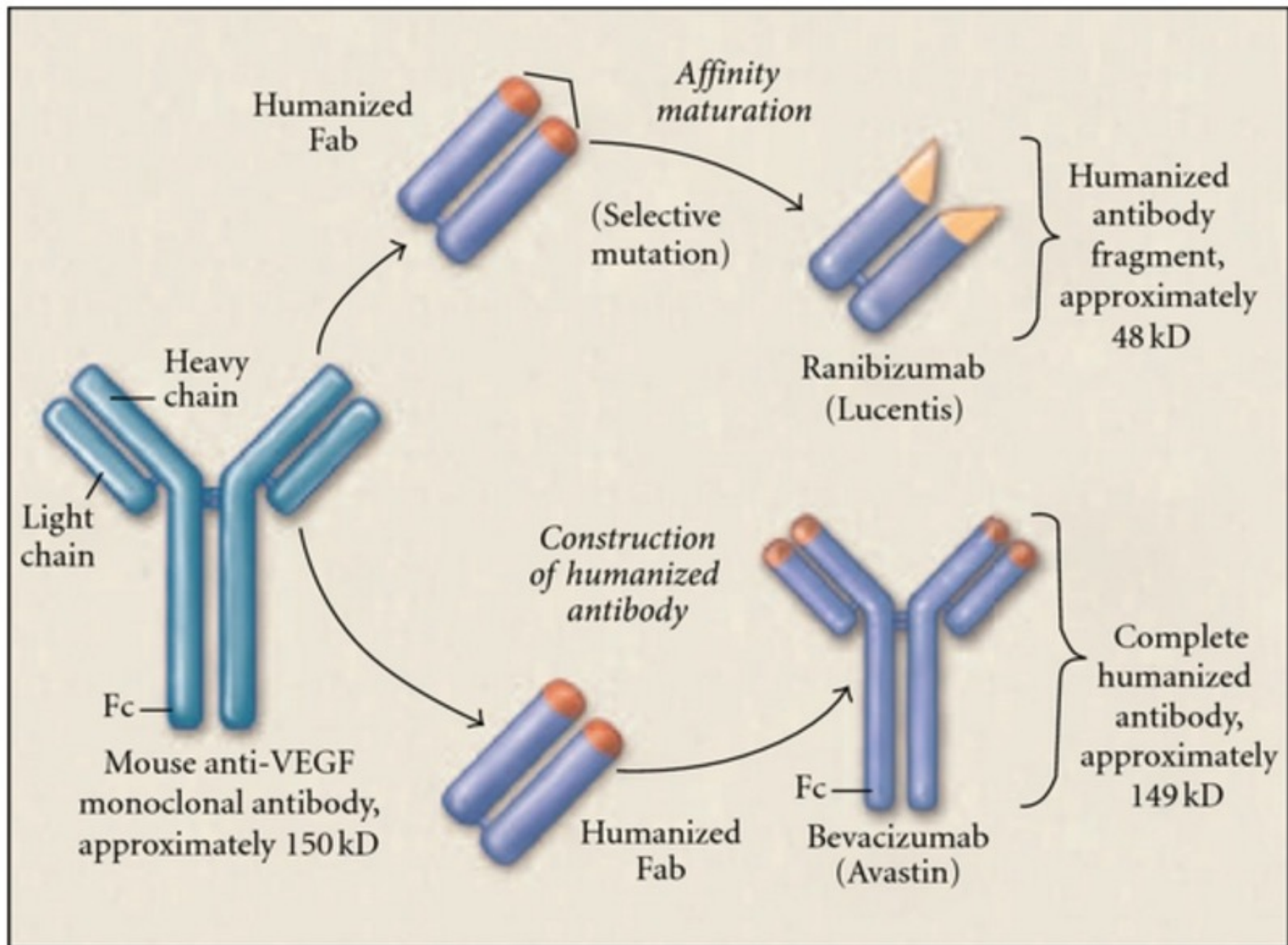
prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): euro 539.680,80.

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)

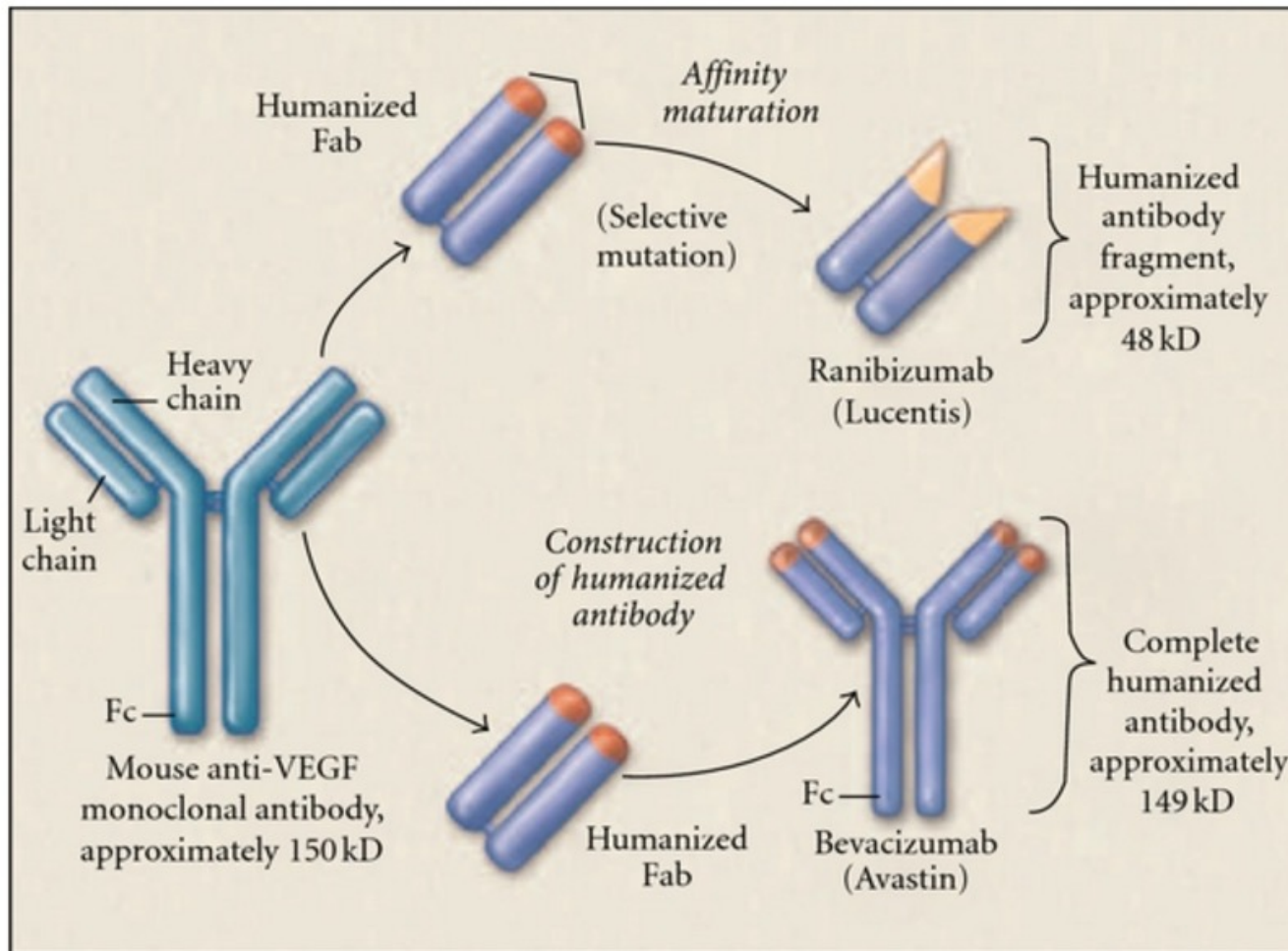


- La dose raccomandata è 0,5 mg (0,05 ml) intravitreale. Il trattamento con LUCENTIS viene iniziato con una fase di attacco di una iniezione al mese per tre mesi consecutivi, seguita da una fase di mantenimento in cui i pazienti devono essere controllati mensilmente per l'acuità visiva. L'intervallo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



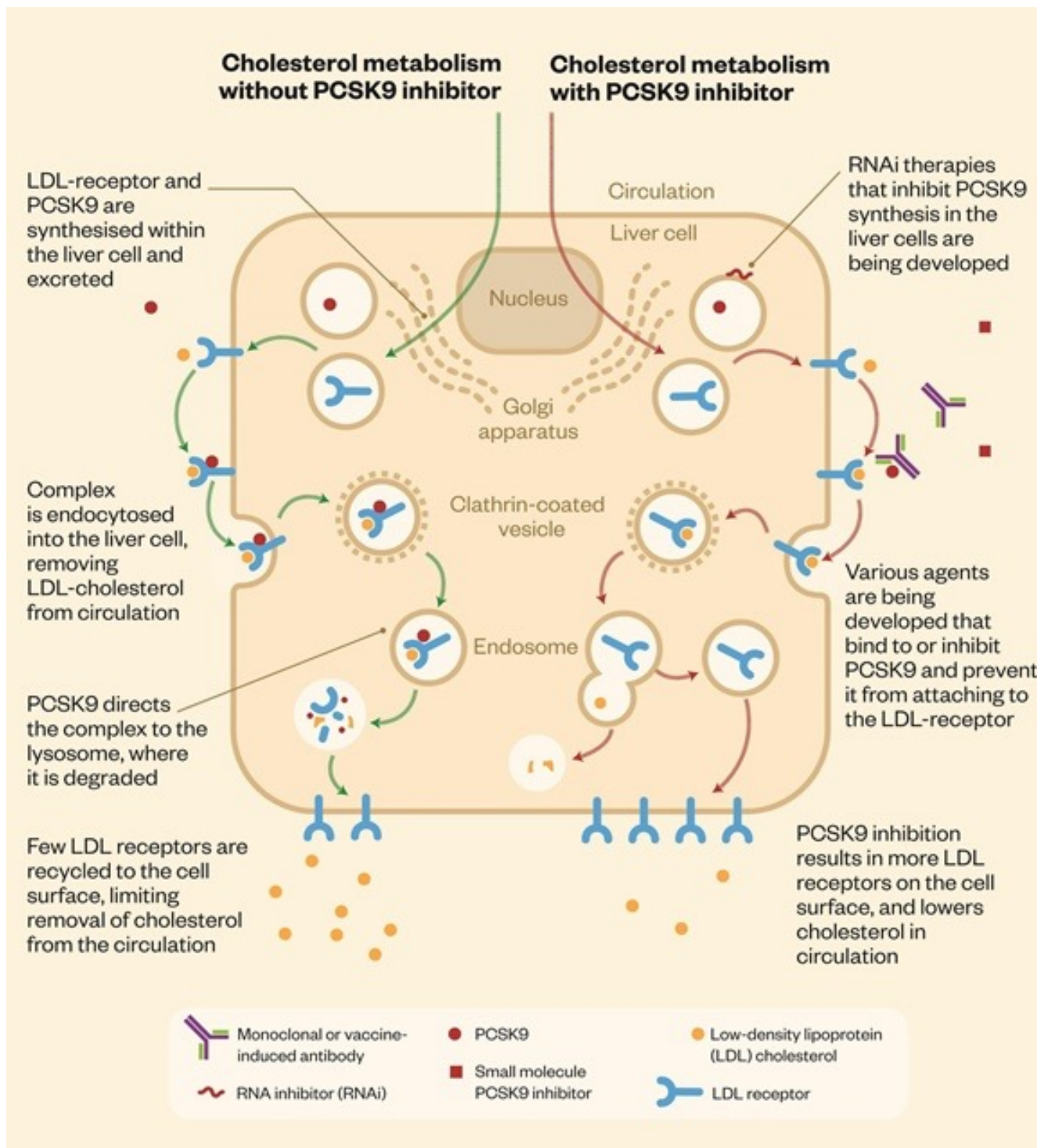
Non è trascurabile l'impatto della sentenza europea per il settore farmaceutico dal momento che impone (prudenzialmente) alle case farmaceutiche di rivalutare, al di fuori naturalmente delle ipotesi di produzione e commercializzazione illecita dei medicinali, i rapporti di sostituibilità (e quindi di 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.

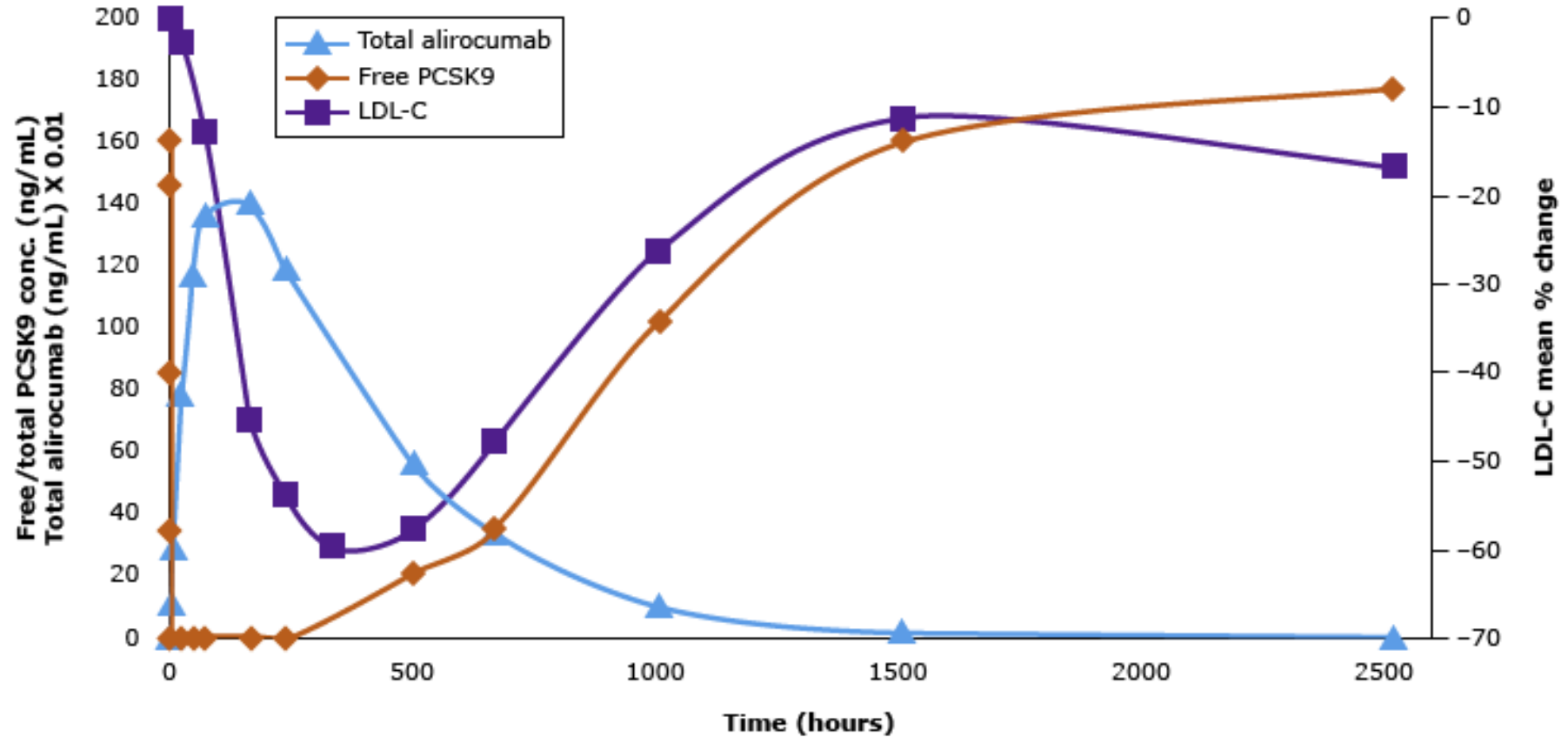
# Farmaci biologici in cardiologia

# Inibitori di PCSK9

## Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

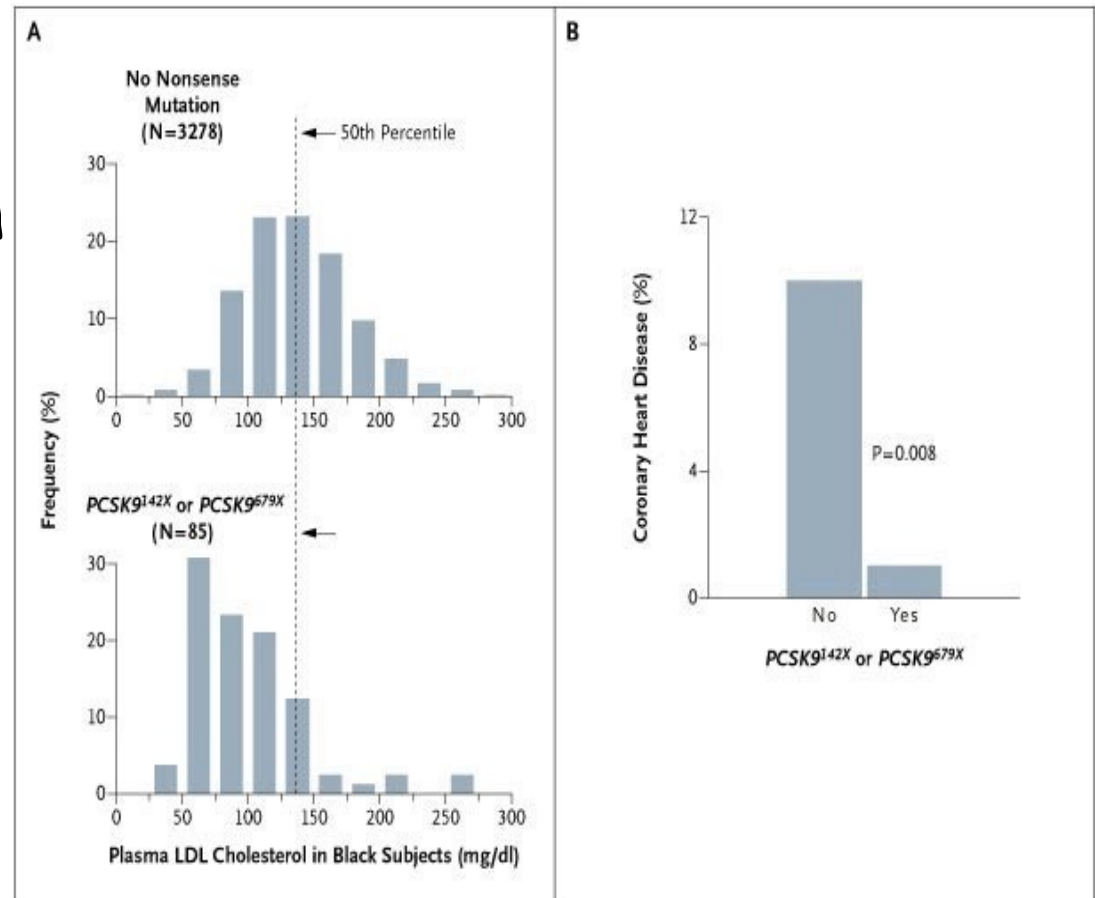


# Anti-PCSK9: meccanismo d'azione



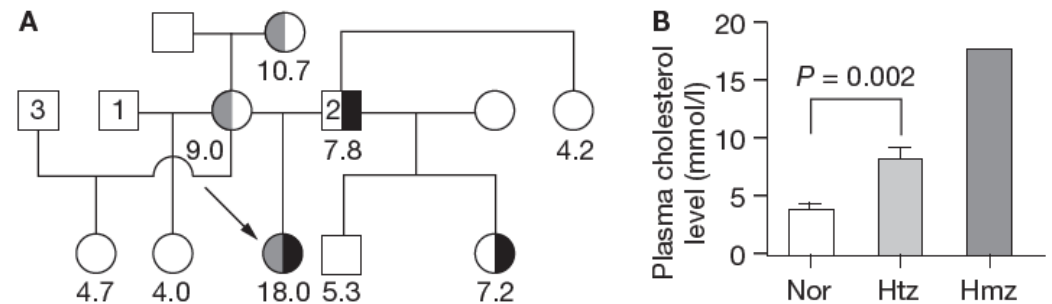
# Rilevanza clinica inibizione PCSK9

Indicati da studi genetici: le mutazioni con perdita di funzione del PCSK9 erano associate a livelli LDL-C ridotti nonché un rischio di evento cardiovascolare significativamente più basso.



# Rilevanza clinica inibizione PCSK9

Mutazioni gain-of-function di PCSK9 sono associate ad un aumento dei livelli di LDL-C e ad un rischio più elevato di eventi cardiovascolari



**Figure 1** Dominant pattern of inheritance of familial hypercholesterolemia due to mutations in the LDL-receptor gene (*LDLR*). (A) The index patient in this family (arrow) is a child with a clinical phenotype of homozygous familial hypercholesterolemia.<sup>29</sup> The dark half-filled symbols indicate individuals heterozygous for the Asp461Asn mutation in *LDLR*; the light half-filled



# 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 €

### Injectable siRNA Approved for Lowering Cholesterol

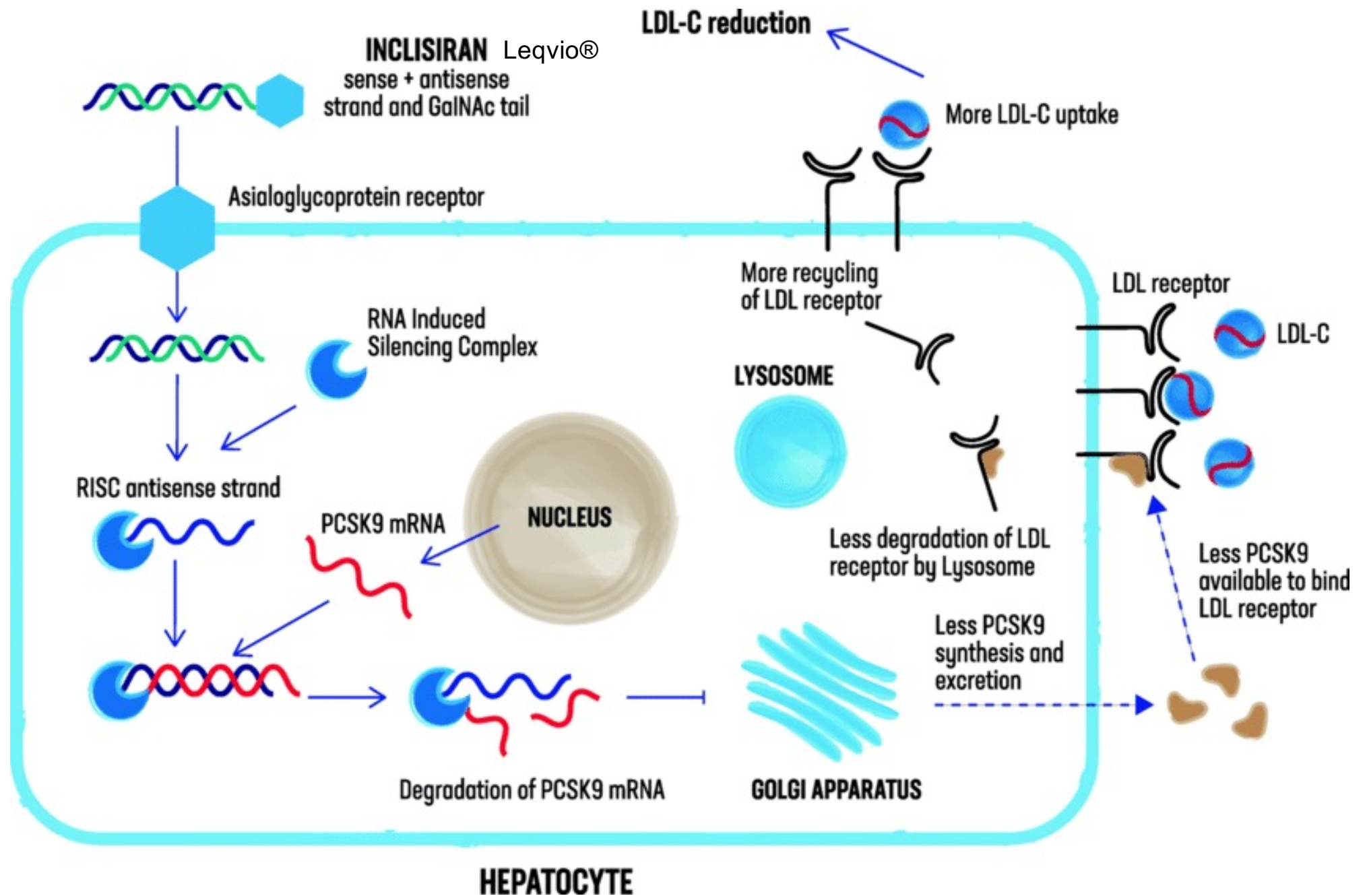
The FDA has approved an injectable small interfering ribonucleic acid (siRNA) therapy for lowering low-density lipoprotein (LDL-C) in certain adults. It is the first siRNA in its class and one of the first developed for a nonorphan indication.

Inclisiran, marketed as Leqvio, is injected subcutaneously twice a year after 2 initial injections administered 3 months apart. It is indicated for adults with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) including those who have had myocardial infarction or strokes or for adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), who still require LDL-C reduction despite maximally tolerated statin therapy.

Developed by Novartis with Alnylam Pharmaceuticals, inclisiran is 1 of a handful of siRNA therapies that have been approved since the first in 2018. siRNA therapies work by interfering with messenger RNA involved in the synthesis of specific proteins. Inclisiran reduces the production of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, an enzyme produced in the liver that increases the blood level of LDL-C by binding with hepatocyte receptors that would capture LDL-C rather than release it.

Inclisiran was found effective in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials that enrolled 3457 adults with HeFH or clinical ASCVD. In 2 phase 3 studies of ASCVD involving 3178 patients, the inclisiran groups saw average LDL-C reductions of 51.3% and 45.8% at day 510 compared with increases of 1% and 4%, respectively, in the placebo groups. In the HeFH phase 3 study involving 482 patients, the inclisiran group had an average LDL-C decrease of nearly 40% compared with an increase of 8% in the placebo group.

Adverse events were similar in the treatment and placebo groups. Injection site reaction, joint stiffness, urinary tract infection, diarrhea, bronchitis, pain in extremity, and difficulty breathing were the most common. Clinical trials of inclisiran's effects on cardiovascular morbidity and mortality are currently underway.



# Inclisiran

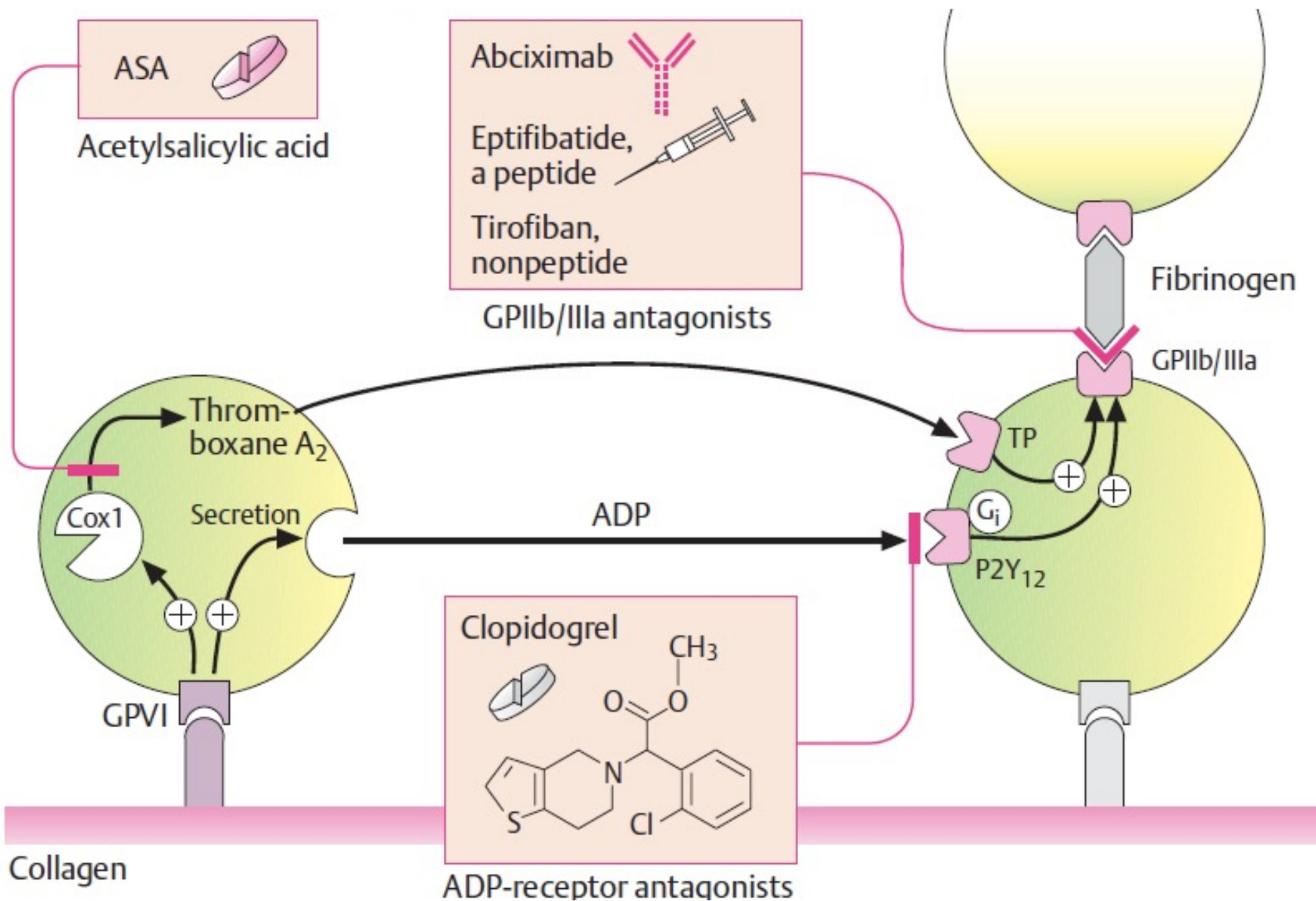
- Somministrazione s.c. 284 mg, le prime due somministrazioni a distanza di 3 mesi, poi di 6 mesi.
- Costo di 1 siringa preriempita da 284 mg: 4659,82 €



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

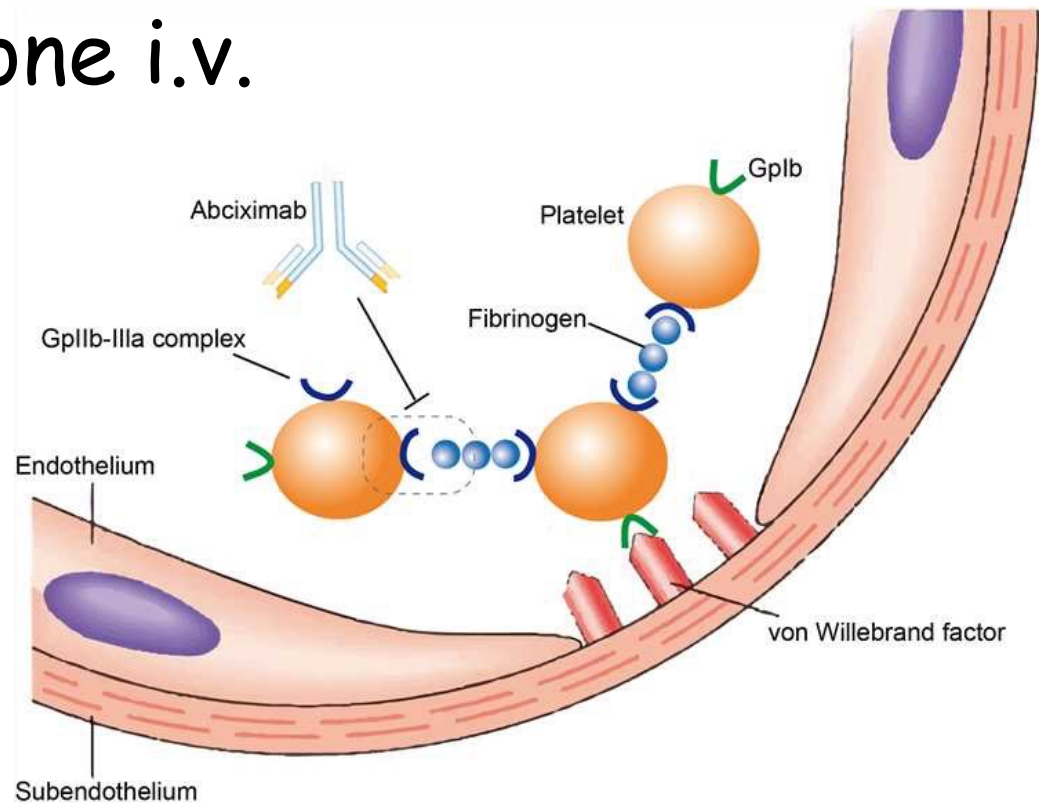


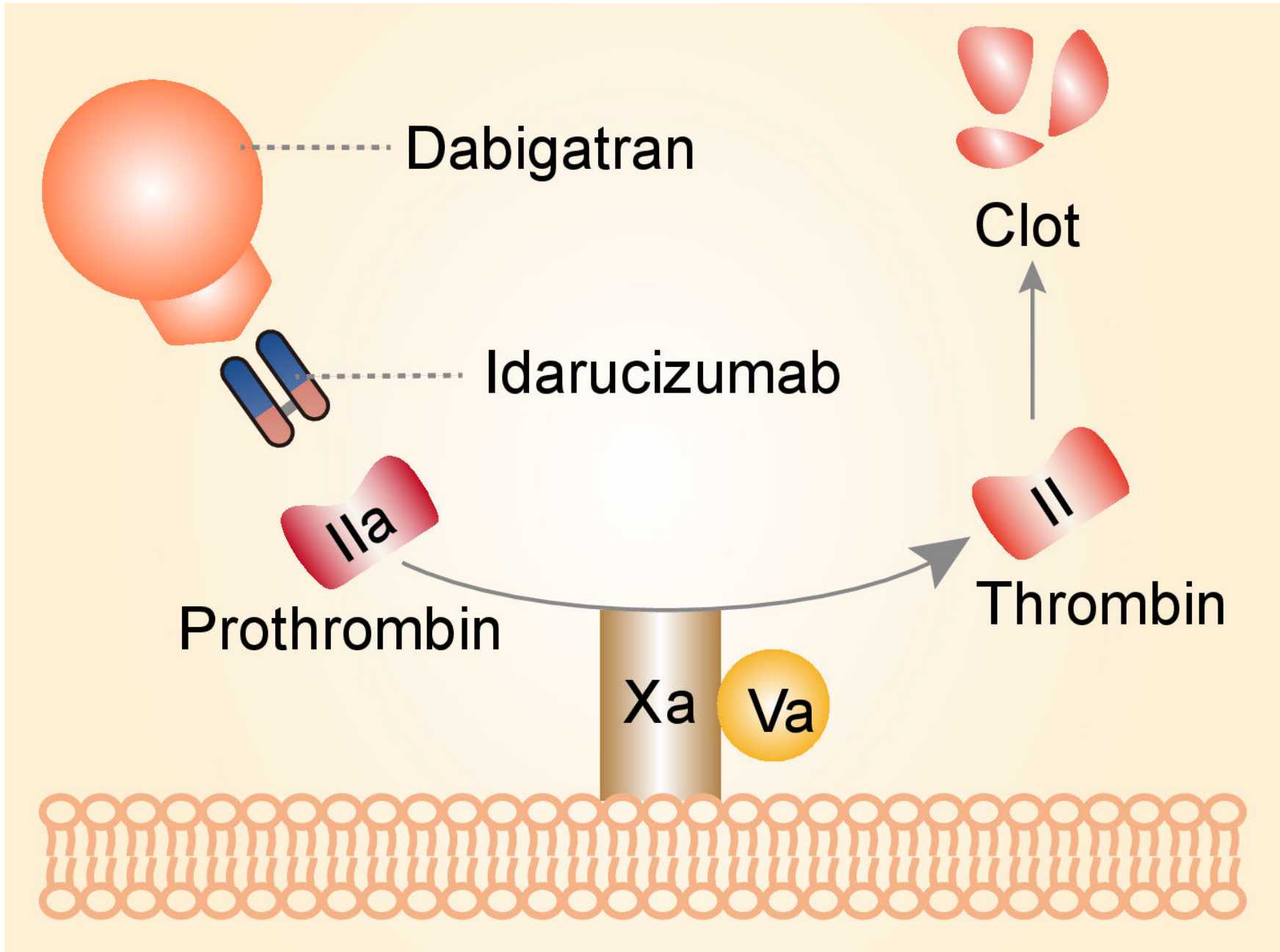
# Antagonisti del complesso glicoproteico IIbIIIa



# Antagonisti del complesso glicoproteico IIbIIIa

- Nei pazienti con sindromi coronariche acute (PCI, angina instabile)
- Somministrazione i.v.

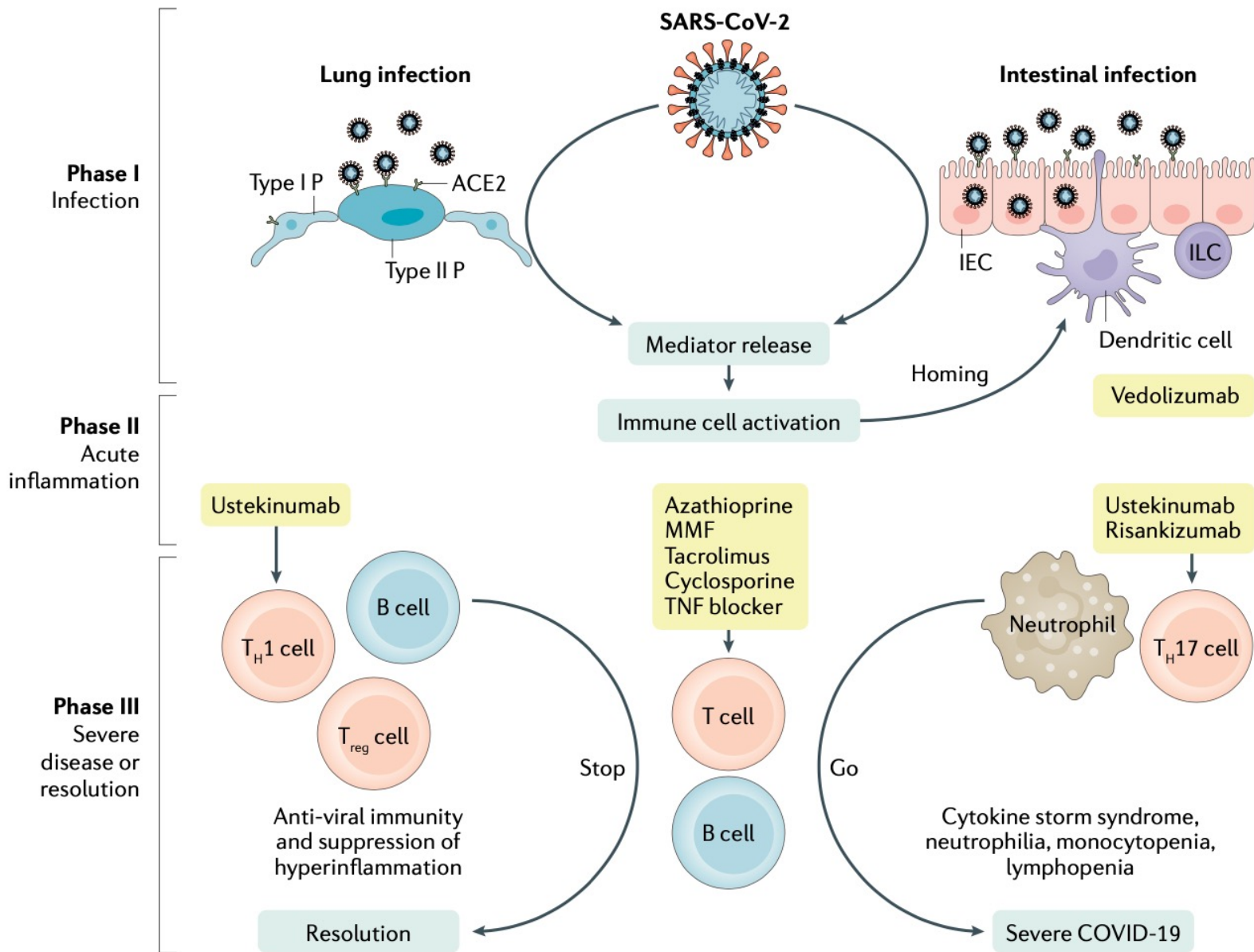




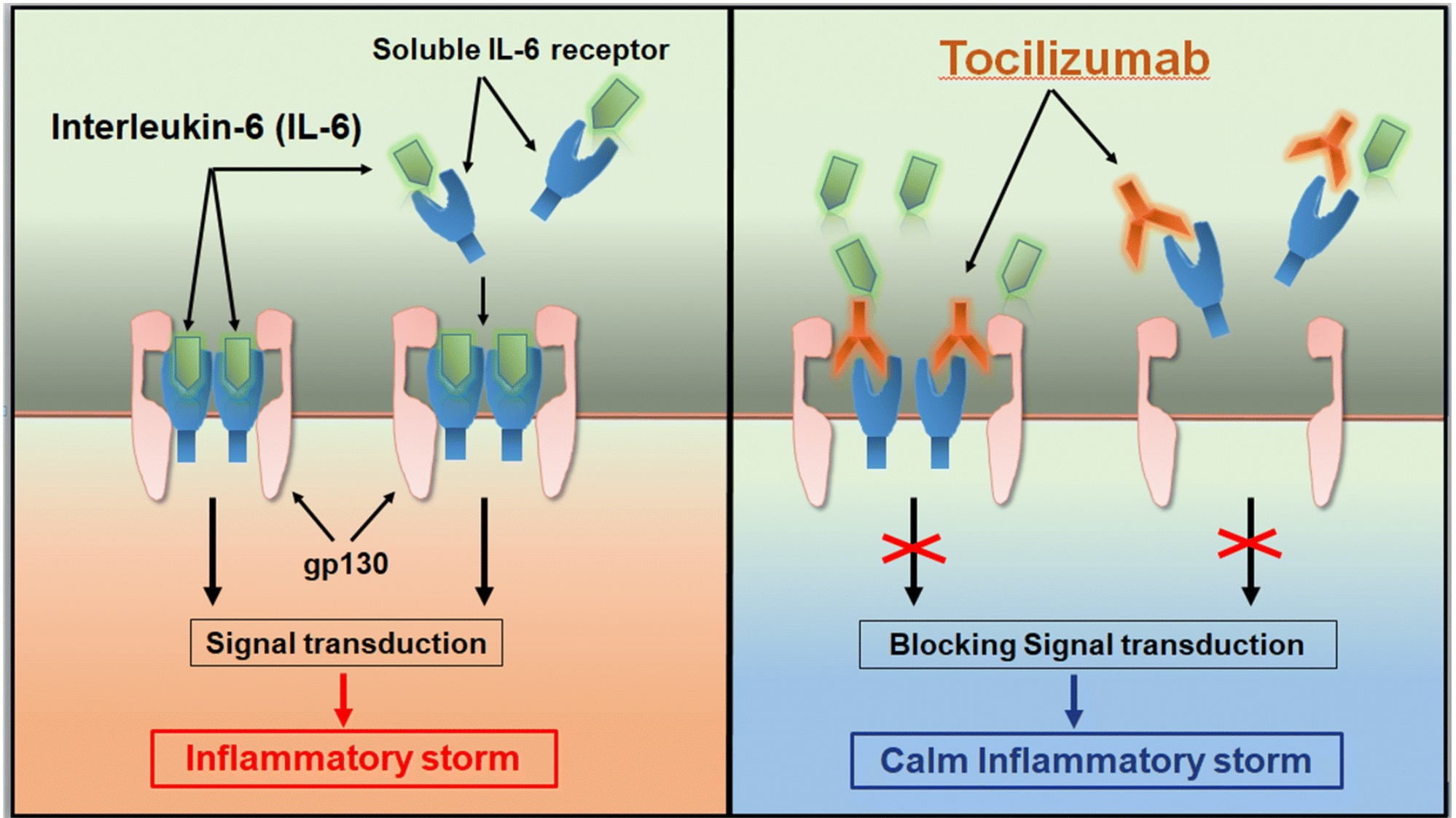
# Costi degli anticoagulanti orali

Farmaco	Posologia	Costo per 30 gg di terapia
Warfarin (Coumadin®)	5 mg/die	2,17€
Rivaroxaban (Xarelto®)	10 mg/die	208,23 €
Apixaban (Eliquis®)	5 mg/die	110,53 €
Dabigatran (Pradaxa®)	300 mg/die	110,53 €
Idarucizumab (Praxbind®)	2 x 2,5 g iv	3909, 91 €

# Anticorpi monoclonali nell'infezione da Covid-19



**Fig. 1 | Immune cell activation in COVID-19 and potential intervention checkpoints of biologic and immunosuppressive therapies in gastrointestinal disease.** Intervention strategies are highlighted in yellow. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; COVID-19, coronavirus disease 2019; IEC, intestinal epithelial cell; ILC, innate lymphoid cell; MMF, mycophenolate mofetil; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; T<sub>H</sub>1, T helper 1; T<sub>reg</sub>, regulatory T; Type I P, type 1 pneumocyte; Type II P, type II pneumocyte. Adapted with permission from REF.<sup>24</sup>, BMJ.



ORIGINAL ARTICLE

# Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19

The REMAP-CAP Investigators\*

## ABSTRACT

### BACKGROUND

The efficacy of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19) is unclear.

### METHODS

We evaluated tocilizumab and sarilumab in an ongoing international, multifactorial, adaptive platform trial. Adult patients with Covid-19, within 24 hours after starting organ support in the intensive care unit (ICU), were randomly assigned to receive tocilizumab (8 mg per kilogram of body weight), sarilumab (400 mg), or standard care (control). The primary outcome was respiratory and cardiovascular organ support-free days, on an ordinal scale combining in-hospital death (assigned a value of -1) and days free of organ support to day 21. The trial uses a Bayesian statistical model with predefined criteria for superiority, efficacy, equivalence, or futility. An odds ratio greater than 1 represented improved survival, more organ support-free days, or both.

### RESULTS

Both tocilizumab and sarilumab met the predefined criteria for efficacy. At that time, 353 patients had been assigned to tocilizumab, 48 to sarilumab, and 402 to control. The median number of organ support-free days was 10 (interquartile range, -1 to 16) in the tocilizumab group, 11 (interquartile range, 0 to 16) in the sarilumab group, and 0 (interquartile range, -1 to 15) in the control group. The median adjusted cumulative odds ratios were 1.64 (95% credible interval, 1.25 to 2.14) for tocilizumab and 1.76 (95% credible interval, 1.17 to 2.91) for sarilumab as compared with control, yielding posterior probabilities of superiority to control of more than 99.9% and of 99.5%, respectively. An analysis of 90-day survival showed improved survival in the pooled interleukin-6 receptor antagonist groups, yielding a hazard ratio for the comparison with the control group of 1.61 (95% credible interval, 1.25 to 2.08) and a posterior probability of superiority of more than 99.9%. All secondary analyses supported efficacy of these interleukin-6 receptor antagonists.

### CONCLUSIONS

In critically ill patients with Covid-19 receiving organ support in ICUs, treatment with the interleukin-6 receptor antagonists tocilizumab and sarilumab improved outcomes, including survival. (REMAP-CAP ClinicalTrials.gov number, NCT02735707.)

The members of the writing committee (A.C. Gordon, P.R. Mouncey, F. Al-Beidh, K.M. Rowan, A.D. Nichol, Y.M. Arabi, D. Annane, A. Beane, W. van Bentum-Puijk, L.R. Berry, Z. Bhimani, M.J.M. Bonten, C.A. Bradbury, F.M. Brunkhorst, A. Buzgau, A.C. Cheng, M.A. Detry, E.J. Duffy, L.J. Estcourt, M. Fitzgerald, H. Goossens, R. Haniffa, A.M. Higgins, T.E. Hills, C.M. Horvat, F. Lamontagne, P.R. Lawler, H.L. Leavis, K.M. Linstrum, E. Litton, E. Lorenzi, J.C. Marshall, F.B. Mayr, D.F. McAuley, A. McGlothlin, S.P. McGuinness, B.J. McVerry, S.K. Montgomery, S.C. Morpeth, S. Murthy, K. Orr, R.L. Parke, J.C. Parker, A.E. Patanwala, V. Pettilä, E. Rademaker, M.S. Santos, C.T. Saunders, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, W.I. Sligl, A.F. Turgeon, A.M. Turner, F.L. van de Veerdonk, R. Zarychanski, C. Green, R.J. Lewis, D.C. Angus, C.J. McArthur, S. Berry, S.A. Webb, and L.P.G. Derde) assume responsibility for the overall content and integrity of this article. The full names, academic degrees, and affiliations of the members of the writing committee are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Gordon at the Division of Anaesthetics, Pain Medicine, and Intensive Care, Imperial College London, St. Mary's Hospital, Praed St., London W2 1NY, United Kingdom, or at [anthony.gordon@imperial.ac.uk](mailto:anthony.gordon@imperial.ac.uk).

\*A complete list of the REMAP-CAP investigators and collaborators is provided in the Supplementary Appendix, available at [NEJM.org](http://NEJM.org).

This article was published on February 25, 2021, at [NEJM.org](http://NEJM.org).

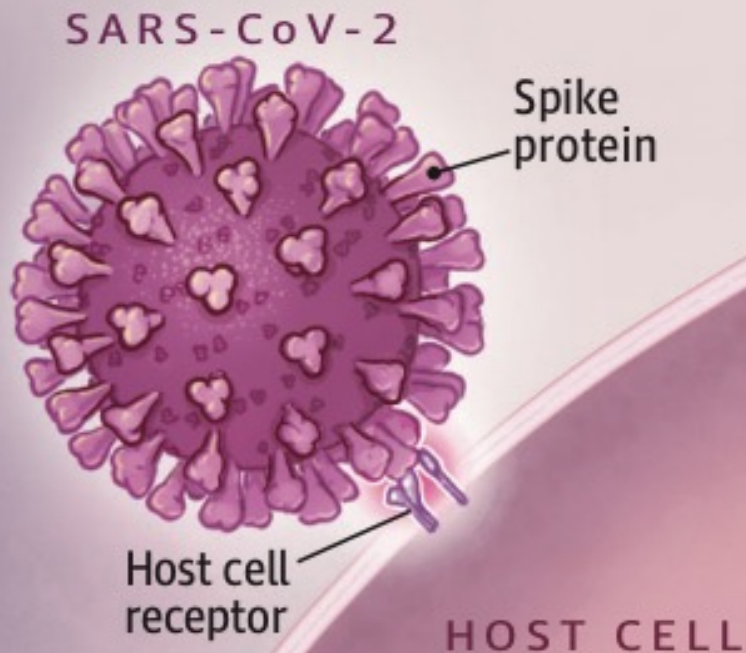
DOI: 10.1056/NEJMoa2100433

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.



## Monoclonal antibodies are a therapy developed to treat viral infections including COVID-19.

SARS-CoV-2 uses a spike protein to attach to and enter human cells, which allows it to cause infection.



Monoclonal antibodies bind to the spike protein, prevent the virus from attaching to human cells, and tag it for destruction.



## Criteria for monoclonal antibodies in the treatment and prevention of COVID-19<sup>[1-5]</sup>

- In the United States, EUA has been granted to several monoclonal antibodies for the treatment and post-exposure prevention of COVID-19 in select individuals at high risk of progression to severe COVID-19 (refer to criteria below).
- For treatment, monoclonal antibodies are only authorized for patients with symptomatic but mild to moderate infection (eg, not requiring supplemental oxygen or, if on chronic supplemental oxygen, without an increased oxygen requirement).

Monoclonal antibody	Indication	Age range	Setting	Timing of administration per EUA	Impact of Omicron variant*
Bebtelovimab	Treatment of high-risk patients with mild/moderate infection who cannot use other therapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults</li> <li>▪ Adolescents ≥12 years of age and weight ≥40 kg</li> </ul>	Nonhospitalized patients	≤7 days after symptom onset	Remains active
Sotrovimab	Treatment of high-risk patients with mild/moderate infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults</li> <li>▪ Adolescents ≥12 years of age and weight ≥40 kg</li> </ul>	Nonhospitalized patients	≤7 days after symptom onset	Activity varies by Omicron sublineage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BA.2: Inactive; <b>do not use</b> in locations where Omicron is predominant</li> <li>▪ BA.1/BA.1.1: Remains active</li> </ul>
Tixagevimab-cilgavimab	Pre-exposure prophylaxis in moderately to severely immunocompromised patients or individuals who have contraindication to vaccination	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults</li> <li>▪ Adolescents ≥12 years of age and weight ≥40 kg</li> </ul>	Any		Activity varies by Omicron sublineage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BA.2: Remains active</li> <li>▪ BA.1/BA.1.1: Remains active, but at reduced levels</li> </ul>
Casirivimab-imdevimab	Treatment of high-risk patients with mild/moderate infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults</li> <li>▪ Adolescents ≥12 years of age and weight ≥40 kg</li> </ul>	Nonhospitalized patients	≤10 days after symptom onset	Inactive – <b>do not use</b> in locations where Omicron is predominant
	Post-exposure prophylaxis of high-risk patients who are unvaccinated or expected to have suboptimal vaccine response	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults</li> <li>▪ Adolescents ≥12 years of age and weight ≥40 kg</li> </ul>	Any	As soon as possible after exposure	Inactive – <b>do not use</b> in locations where Omicron is predominant
Bamlanivimab-etesevimab	Treatment of high-risk patients with mild/moderate infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults</li> <li>▪ Adolescents</li> <li>▪ Children (including neonates)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nonhospitalized patients</li> <li>▪ Hospitalized children ≤2 years</li> </ul>	≤10 days after symptom onset	Inactive – <b>do not use</b> in locations where Omicron is predominant
	Post-exposure prophylaxis of high-risk patients who are unvaccinated or expected to have suboptimal vaccine response	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults</li> <li>▪ Adolescents</li> <li>▪ Children (including neonates)</li> </ul>	Any	As soon as possible after exposure	Inactive – <b>do not use</b> in locations where Omicron is predominant

High-risk features that meet criteria for monoclonal antibody use <sup>¶</sup>
Older age (≥65 years)
Obesity or being overweight (eg, adults with BMI >25 kg/m <sup>2</sup> , or, if age 12 to 17, have BMI ≥85 <sup>th</sup> percentile for age and sex)
Pregnancy
Chronic kidney disease
Diabetes mellitus
Immunosuppression (immunosuppressive disease or treatment)
Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension
Chronic lung diseases (eg, chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate to severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis, pulmonary hypertension)
Sickle cell disease
Neurodevelopmental disorders (eg, cerebral palsy) or other medically complex conditions that confer medical complexity (eg, genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies)
Dependence on a medical-related technology (eg, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation [unrelated to COVID-19])

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; BMI: body mass index; COVID-19: coronavirus disease 2019; EUA: emergency use authorization.

\* The EUA for each monoclonal antibody formulation is contingent on its activity against circulating SARS-CoV-2 variants, and they are not authorized for geographic regions where infection is likely caused by a nonsusceptible variant. In the United States, Omicron is the predominant variant in all regions.

¶ Other conditions may also place individual patients at high risk for progression to severe COVID-19, and the use of these agents is not limited to the medical conditions or factors listed above. For bamlanivimab-etesevimab, age <1 year is considered an additional criterion for progression to severe disease.

*References:*

1. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab with imdevimab). Available at: <https://www.fda.gov/media/145611/download> (Accessed on December 6, 2021).
2. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. Available at <https://www.fda.gov/media/149534/download> (Accessed on December 6, 2021).
3. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/145802/download> (Accessed on December 6, 2021).
4. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of bebtelovimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/156152/download> (Accessed on February 17, 2022).
5. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of tixagevimab copackaged with cilgavimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/154701/download> (Accessed on February 17, 2022).

- If any of these monoclonal antibodies are used, they are to be given as a **single intravenous dose as soon as possible after a positive SARS-CoV-2 test, but no longer than 10 days after symptom onset.** Further, although there are no data confirming increased efficacy with earlier administration, based upon indirect evidence of the effect of antibody therapy on viral load, the natural history of COVID-19, and the efficacy of early high-titer convalescent plasma, we prefer that monoclonal antibody therapy, if used, be administered within three days of symptom onset for maximal efficacy.