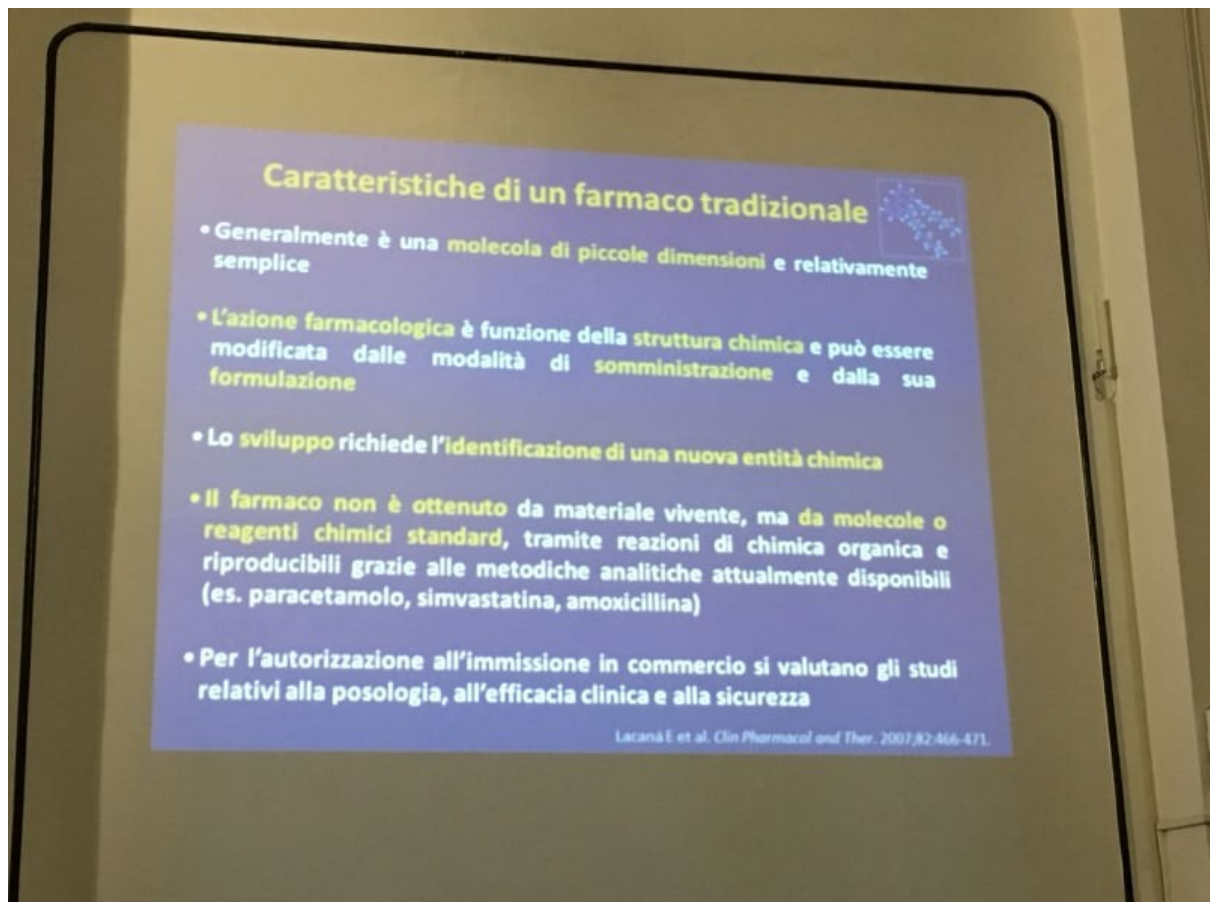
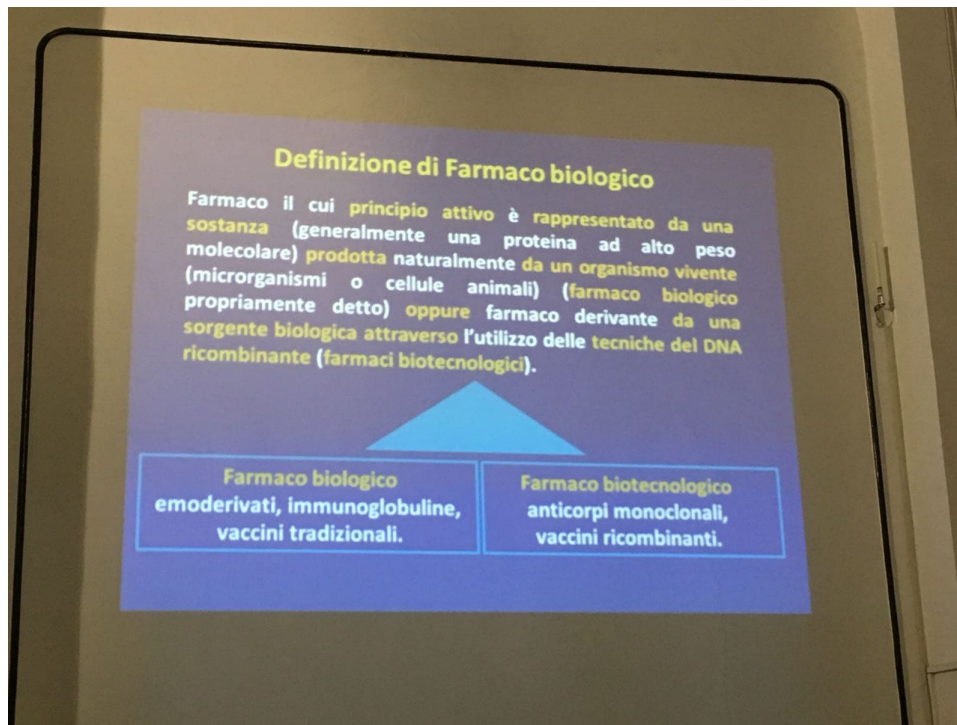


FARMACI BIOLOGICI E BIOTECNOLOGICI

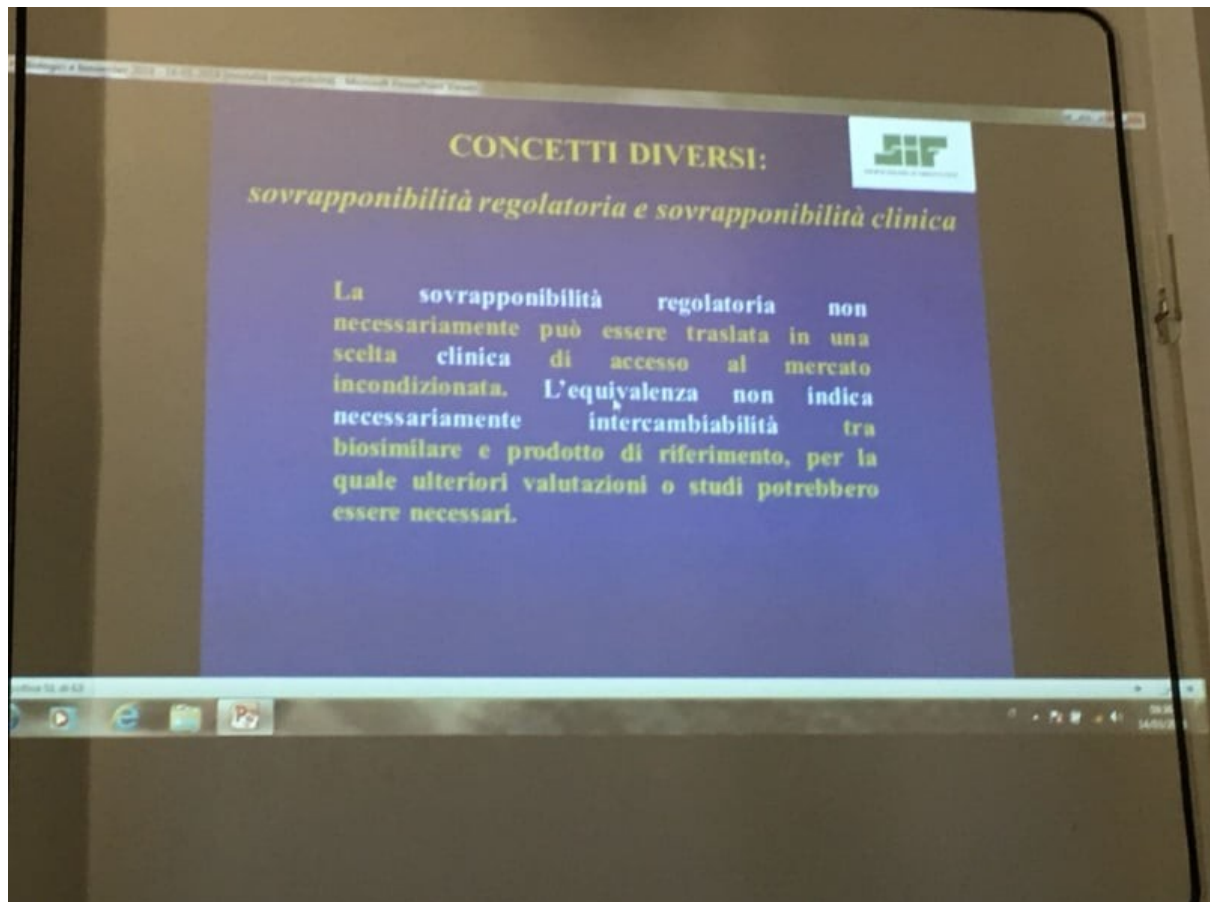
I primi farmaci biologici furono scoperti nel 1979 subito dopo la scoperta del cromosoma Philadelphia grazie a tecniche ricombinanti. Nel 1982 l'insulina umana (Humulin) fu il primo farmaco biotech ad essere approvato. Oggi tutte le insuline sono quelle biologiche. Negli anni 90 esce il primo farmaco biosimilare [Biosimilare: farmaco che può sostituire quello biologico dopo la scadenza del brevetto]. Cos'è un farmaco tradizionale? sono piccole molecole con una particolare struttura chimica da cui dipende la loro farmacodinamica e farmacocinetica. Sviluppare un nuovo farmaco tradizionale richiede la sintesi di una nuova molecola. I farmaci sintetici sono prodotti tramite reazioni chimiche standardizzate e riproducibili.



Una sostanza che viene prodotta da un organismo vivente è un farmaco Biologico mentre un farmaco biotecnologico deriva da una sorgente biologica e si utilizzano tecniche di manipolazione genetica (DNA ricombinante). Si può partire sia da cellule umane che murine per la produzione di farmaci biotecnologici es: vaccini ricombinate o gli anticorpi monoclonali.



Il farmaco biotecnologico è una grossa molecola di grosso peso molecolare e la sua azione farmacologica dipende dal sistema di produzione. Il farmaco di sintesi è sempre lo stesso mentre due lotti di Infliximab, anche se prodotti con le stesse apparecchiature possono presentare delle piccole differenze. La macromolecola non è sempre la stessa ma ha la stessa cinetica e gli stessi effetti. Non sempre queste differenze hanno un risvolto clinico, infatti, è un concetto puramente farmacologico ed ha creato una criticità sui biosimilari.



Le tecniche di produzione sono complesse hanno bisogno di una cellula ospite. Usare una cellula di topo (anticorpi murini) porta un'elevata immunogenicità (si formano anticorpi che si oppongono al farmaco). Poi ci sono i chimerici cioè formati a partire da cellule umane e murine ed in fine quelle umane dove tuttavia c'è ancora una minima parte murina.

IMMUNOGENICITÀ (human anti-mouse antibodies - HAMAS)

The diagram illustrates the progression of antibody types from left to right, showing a decrease in immunogenicity risk. A red arrow at the bottom points from left to right, labeled 'POTENTIAL FOR IMMUNE RESPONSE TO THERAPEUTIC ANTIBODY'. Below the arrow, two boxes indicate 'ALTO RISCHIO DI IMMUNOGENICITÀ' on the left and 'BASSO RISCHIO DI IMMUNOGENICITÀ' on the right.

- murine mAb** (e.g., Rituximab, trastuzumab, infliximab):
 - mouse variable
 - mouse constant
 - mouse framework
- chimeric mAb** (e.g., adalimumab, certolizumab):
 - 95% mouse variable
 - human constant
 - human framework
- humanized mAb** (e.g., vedolizumab, bezafibrate):
 - 95% human variable
 - human constant
 - human framework
- fully human mAb** (e.g., secukinumab, vedolizumab):
 - human variable
 - human constant
 - repeated cloning possible

Rispetto ai mAb murini e chimerici, i mAb umanizzati contengono una più alta percentuale di sequenza umana **→** è ridotto il rischio di presentare HAMA.
 In alcuni casi, l'umanizzazione di mAb murini può comportare una riduzione dell'affinità di legame al target terapeutico.

A.L. Catapano *Atherosclerosis* (2013)

Il Substrato biologico ed il plasmide che rappresenta la fase di trascrizione sono importanti. Il farmaco biologico è quasi dipendente dalla produzione, tecniche e modalità di produzione. L'infliximab che si produce ora non è identico a quello sintetizzato anni fa, si parla di "farmaco BIOBETTER" ovvero un biosimilare maggiormente purificato e meno contaminato.

**Farmaci di sintesi vs farmaci biologici
principali differenze**

Farmaci di sintesi	Farmaci biologici
• Prodotti attraverso sintesi chimica	• Prodotti da colture cellulari
• Basso peso molecolare	• Alto peso molecolare
• Struttura ben definita	• Struttura complessa e eterogenea
• Attività indipendente dal processo di produzione	• Attività fortemente dipendente dal processo di produzione
• Caratterizzato nella sua totalità	• Impossibile caratterizzarne completamente la composizione molecolare
• Stabile	• Non stabile
• Non immunogenico	• Immunogenico
• Effetti multipli	• Effetto specifico

Generics and Biosimilars Initiative Journal 2012

Il farmaco biotecnologico è fortemente immunogenico anche quello sintetizzato dalle cellule umane. Che significa? Che voi trovate gli anticorpi che si oppongono all'azione del farmaco sempre in tutti i soggetti. Con i farmaci biotecnologici umani si ha un minor potere immunogenico ma in ogni caso si possono formare anticorpi anti-farmaco cosa che non si rileva nei farmaci di sintesi (eccezione: fenomeni di ipersensibilità). Gli effetti dei Farmaci Biologici sono mirati, specifici, usati molto in oncologia.

Questi sono gli anticorpi monoclonali ma ogni giorno se ne aggiungono altri. Si parla anche di anticorpi monoclonali che potrebbero essere usati nella Fibrillazione atriale o nello scompenso cardiaco. Non si usano solo in campo oncologico ma si sta cercando di estendere il loro utilizzo.

Gli Inibitori delle tirosin- chinasi NON sono proprio farmaci biologici perché hanno una sintesi chimica ma vengono inseriti in questo gruppo perché sono farmaci TARGET.

Aflibercept: proteina di fusione ricombinante usata nel carcinoma coloretale (LEGA VEGF) che si utilizza anche nella rigenerazione maculare e miglioramento del visus nella degenerazione maculare senile o diabetica che determina cecità. Gli ormoni di crescita, fattori di crescita, i vaccini ricombinanti per una maggior tollerabilità.

Farmaci Biologici/Biotecnologici disponibili in commercio

Le principali classi di farmaci biologici/biotecnologici includono:

- **Anticorpi monoclonali** (adalimumab, rituximab, ranibizumab, trastuzumab, panitumumab, certolizumab, golimumab, infliximab, canakinumab, tocilizumab, cetuximab, bevacizumab, omalizumab, natalizumab, palivizumab, ustekinumab, brentuximab vedotin, pertuzumab, eculizumab, ramucirumab, blinatumomab, alirocumab, evolocumab, mepolizumab, necitumumab, pembrolizumab, nivolumab, dinutuximab, secukinumab, reslizumab) mAb
- **Inibitori delle tirosin-chinasi** (sorafenib, sunitinib, imatinib, regorafenib, erlotinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib)
- **Citochine e loro antagonisti recettoriali** (interferone-alfa, aldesieukin)
- **Proteine di fusione** (etanercept, aflibercept, abatacept)
- **Ormoni** (insulina, eritropoietina, somatotropina)
- **Fattori di crescita** (G-CSF)
- **Fattori della coagulazione**
- **Vaccini** (tradizionali e ricombinanti) (vaccino anti-epatite B, anti-HPV)

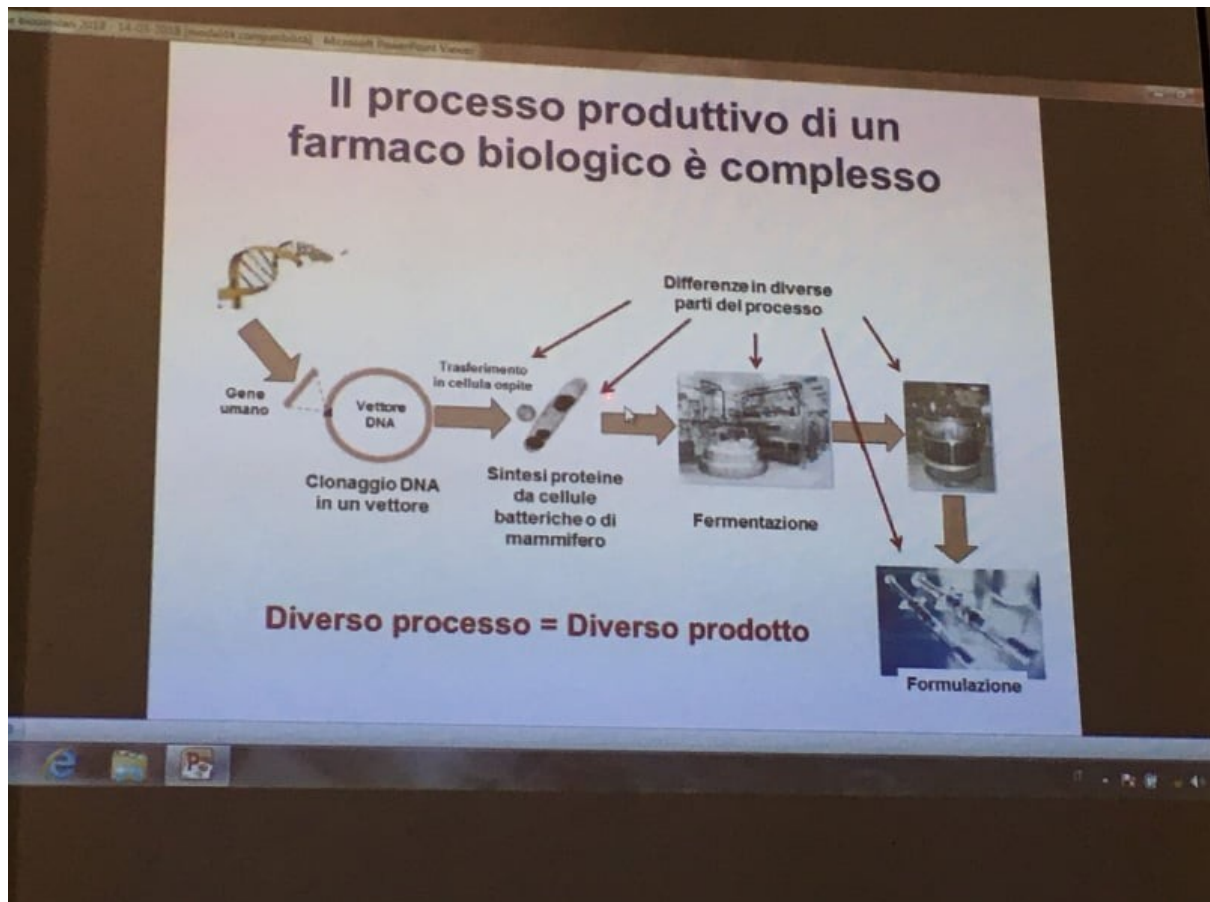
Per essendo molecole di sintesi chimica, gli ITK rientrano tra i farmaci cosiddetti "biologici" perché farmaci "a bersaglio (target)" o ancora "intelligenti", con una specificità d'azione con conseguente minore tossicità.

Un altro tema importante è la sicurezza dei farmaci biotecnologici. Sappiamo molto sull'immunogenicità e un po' meno delle altre cose. I Murini più immunogenici di quelli ibridi, infezioni soprattutto nelle vie respiratorie, patologie autoimmuni (vasculiti), effetti cancerogeni (oggi dobbiamo andare molto cauti su questo punto), cardiotoxicità e tossicità cutanea.

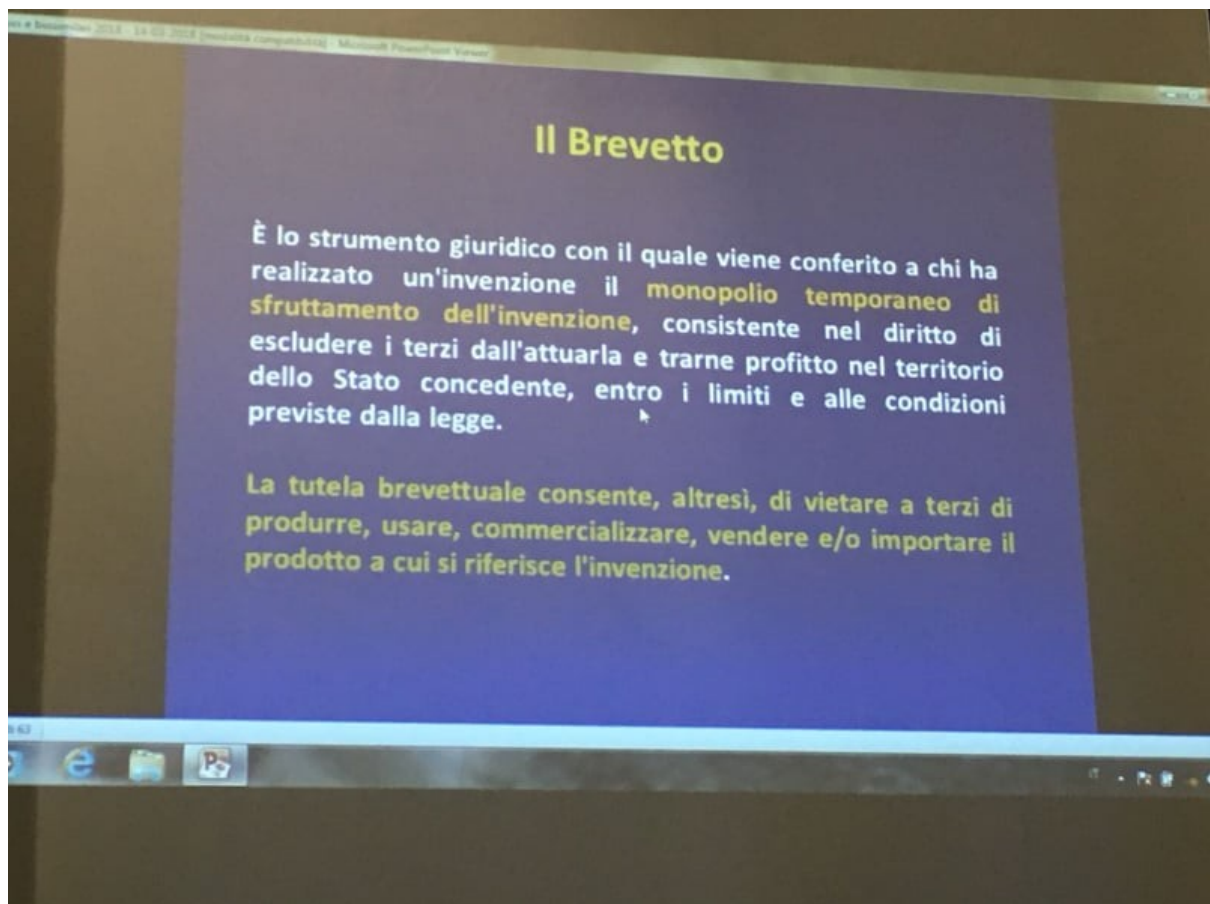
Ora gli anticorpi monoclonali vengono utilizzati nelle immunoflogosi come Artrite reumatoide, psoriasi, M. di Crohn, rettocolite ulcerosa, M. di Alzheimer. Anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9 sono stati una scoperta molto importante per il trattamento dell'aterosclerosi. Sono farmaci che stanno sostituendo le statine anche se hanno un elevato costo. Le case farmaceutiche stanno investendo molto sui farmaci biotecnologici.

Tecnica di produzione:

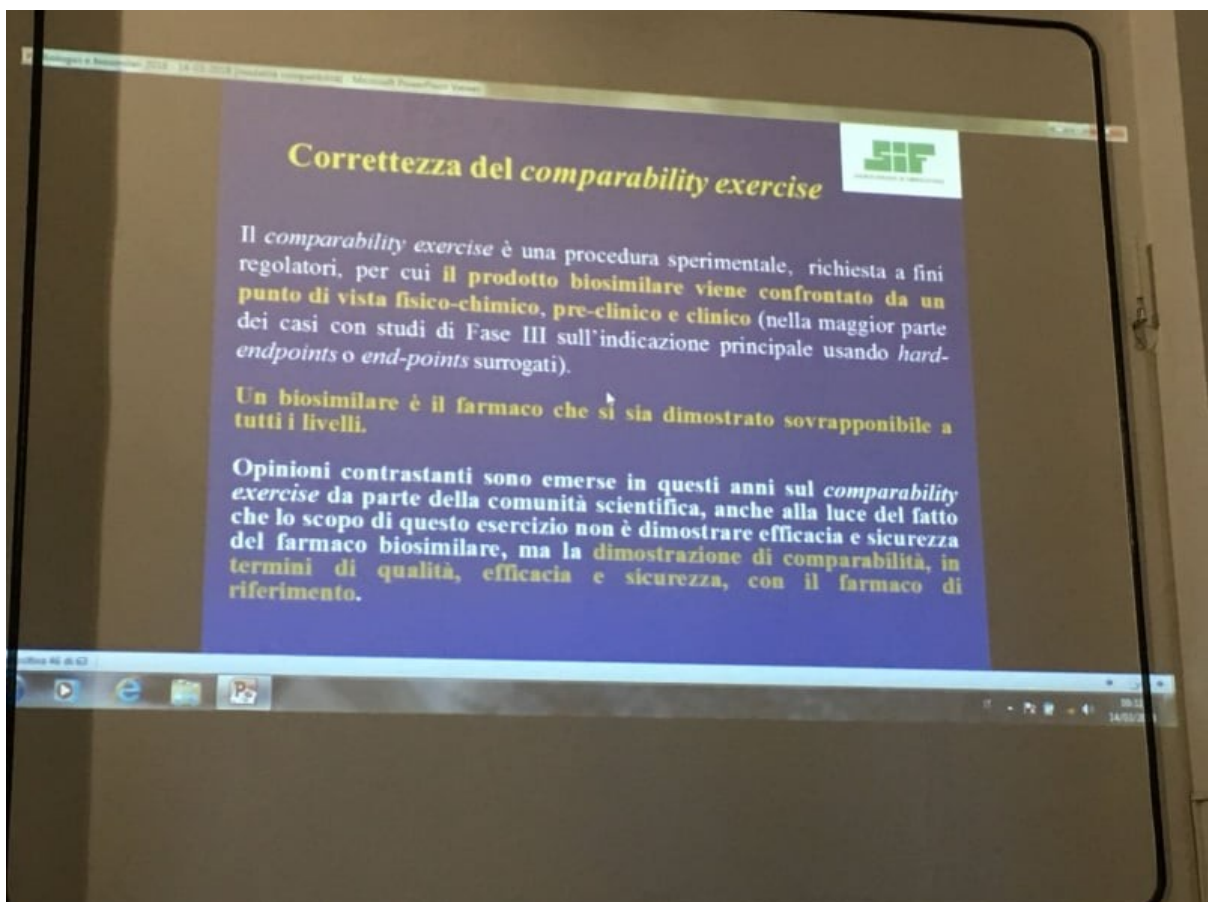
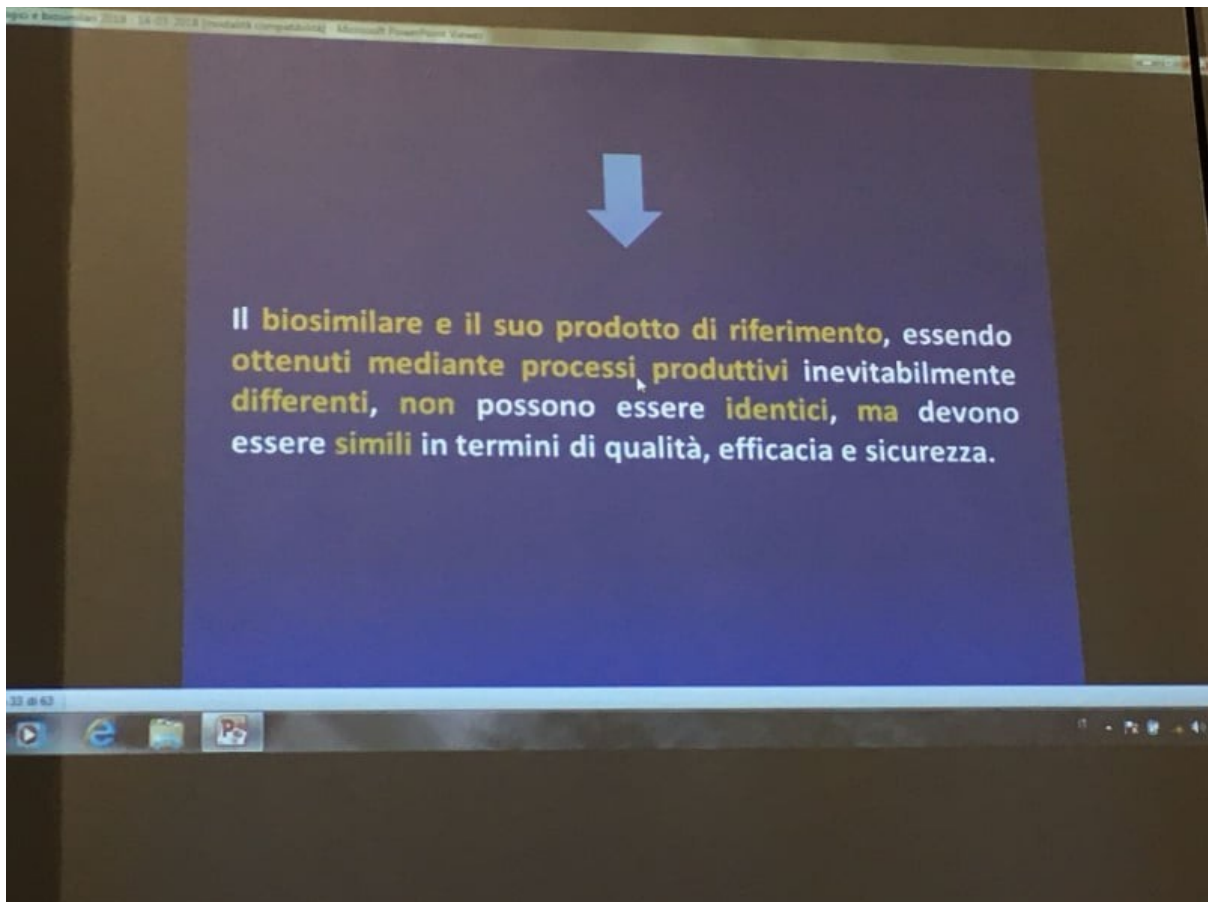
si parte dal genoma con trasferimento in cellule umane, sintesi di proteine, fermentazione, estrazione, formulazione. Se il processo è diverso lo sarà il prodotto. Uno stesso prodotto ottenuto dalle stesse macchine lunedì avrà delle piccolissime differenze rispetto a quello prodotto mercoledì. In realtà si è dimostrato con studi clinici che queste piccole differenze non entrano in una statistica significativa per cui io dirò che alla fine ha la stessa cinetica. La variabilità non è solo quella interindividuale (come nei farmaci di sintesi) ma anche per piccole modificazioni nel processo di produzione.



Ogni idea può essere brevettata come la scoperta di una nuova molecola, deve essere sperimentata poi ci sono le fasi II, III (in questa fase viene commercializza) ed in fine la fase IV. Il brevetto dura 20 anni anche se in realtà tu lo usi per 12. Col brevetto si ha il monopolio dell'idea.

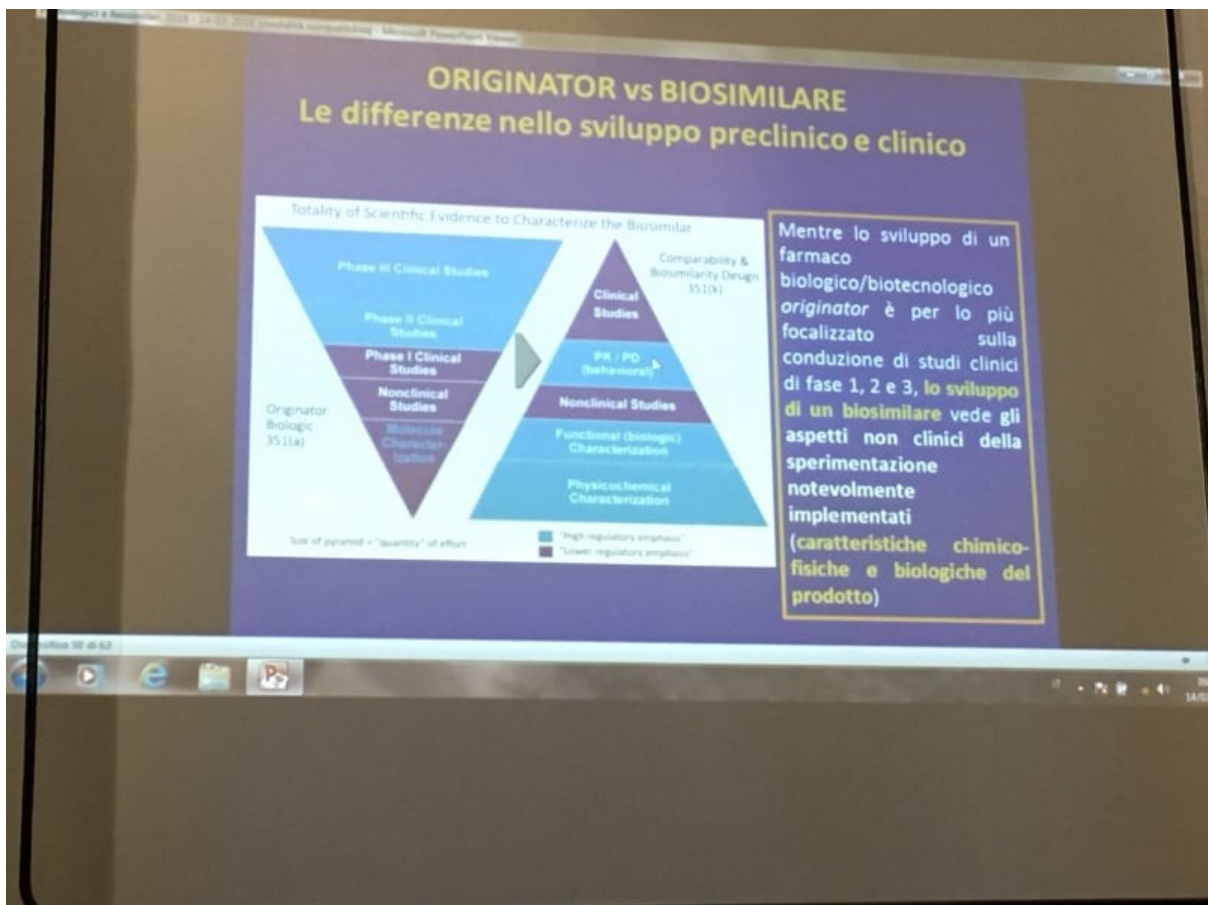


Dopo 20 anni scade il brevetto e si ha il farmaco BIOSIMILARE. Il farmaco generico è la stessa cosa del farmaco di sintesi è analogo. Il Biosimilare è simile ma NON IDENTICO al corrispettivo Biologico.



Per il generico basta studiare la cinetica per metterlo in commercio mentre nel

biosimilare bisogna effettuare studi clinici come se fosse una molecola nuova e ciò comporta un costo elevatissimo. Come viene chiamato questo esercizio? Esercizio di comparazione tra l'originator ed il suo biosimilare. Studi di fase I e fase III NON si fa la fase II. Significa avere una piramide capovolta. Per produrre un originator abbiamo pochi studi chimico fisici e molti studi clinici mentre per i biosimilari si fanno più studi chimico fisici, molti studi sugli animali, sulla tossicità e cinetica poi una fase III. La fase clinica (fase III) è ridotta per essere molto costosa. L'esercizio di comparazione deve dimostrare che la loro attività, le loro caratteristiche chimico fisiche, la loro tossicità sull'animale e sull'uomo sono comparabile. Una cosa è la comparabilità e un'altra è la sovrapposibilità completa!



L'EMA è l'agenzia che approva tutti i farmaci è in Inghilterra e ha dato le sue particolari regole per la messa in commercio dei biosimilari: studi chimico-fisici, preclinici, sull'animale ed una volta comparato l'originator ed il biosimilare e dimostrato la loro sovrapposibilità clinica l'EMA approva il farmaco.

L'inflximab è il primo Anticorpo monoclonale a cui sia scaduto il brevetto e questi sono gli studi che sono stati fatti:

- 1) Studio di binding al recettore TNF-alfa (capacità del farmaco di legare il recettore)
- 2) Studio preclinici sull'animale

L'infliximab biosimilare viene studiato ad esempio nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e se dimostra la sua sovrapposibilità clinica nei confronti dell'originator viene usato anche per le altre indicazioni (es: M. di Crohn).

Omalizumab perde il brevetto quest'anno (anti-IgE).

In Norvegia è stato fatto uno studio di popolazione sui biosimilari dell'infliximab su tutti i pz che avevano la colite ulcerosa, psoriasi etc.. e hanno dimostrato che lo switch da originator a biosimilare permette di ottenere risultati comparabili anche in pz che prima erano in terapia con l'originator.

I farmaci biologici hanno un costo molto elevato. Negli USA ci sono le assicurazioni, i pz dispongono delle migliori tecnologie ma pagano i loro trattamenti. In Italia non è così: ogni reparto ha il suo budget. Proprio per il loro costo elevato questi nuovi farmaci rischiano di retrocedere.