

CHIMICA FARMACEUTICA E TECNOLOGIE FARMACEUTICHE
5+4 CFU

WHY?

Le **biotecnologie** sono tecnologie che utilizzano organismi viventi come batteri, lieviti, cellule vegetali e animali o parti di essi per sviluppare prodotti e processi.

Secondo le stime dell'**Ocse**, nel 2030 le biotecnologie avranno un peso enorme nell'economia mondiale: **80% dei prodotti farmaceutici, 50% dei prodotti agricoli, 35% dei prodotti chimici e industriali**, incidendo complessivamente per il **2,7% del Pil globale**.



LA FOTOGRAFIA
DEL COMPARTO
BIOTECH IN ITALIA

Le imprese di biotecnologie in Italia - BioInItaly Report 2022

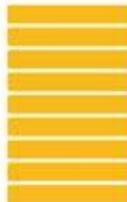
I NUMERI DEL BIOTECH

790 
AZIENDE

 **13.000**
ADDETTI

 **+30%** 2019
vs 2020
FATTURATO
delle IMPRESE DEDICATE
alla R&S BIOTECH
a CAPITALE ITALIANO

 **82,2%**
MICRO E PICCOLE
IMPRESE

 OLTRE
10 mld€
FATTURATO

ENEA
Italian National Agency for New Technologies,
Energy and Sustainable Economic Development

 **FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC**
Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Biotech & Agricoltura





LA FOTOGRAFIA
DEL COMPARTO
BIOTECH IN ITALIA

Le imprese di biotecnologie in Italia - BioInItaly Report 2022

I SETTORI DI APPLICAZIONE

NUMERO IMPRESE



48% salute
30% industria
e ambiente
12% GPTA
10% agricoltura
e zootecnia



ENEA
Italian National Agency for New Technologies,
Energy and Sustainable Economic Development

**FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC**
Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

USES AND APPLICATIONS OF BIOTECHNOLOGY

Biotechnological innovations are already part of our daily lives and we find them in pharmacies and supermarkets, among many other places. In addition, in recent months biotechnology has become one of the spearheads in the fight against the COVID-19 global pandemic, since it helps to decipher the virus' genome and understand how the our body's defence mechanism works against infectious agents.

Biotechnology will therefore play a crucial role in the society of the future in preventing and containing potential pathogens. But this is just one of its many applications... Below, some of the most relevant in different fields:

Medicine

The development of insulin, the growth hormone, molecular identity and diagnostics, gene therapies and vaccines such as Hepatitis B are some of the milestones of biotechnology and its alliance with genetic engineering.

Industry

The revolution of the new smart materials hand-in-hand with biotechnology has only just begun. Soon we could have self-healing concrete, plants that change colour when they detect an explosive, clothing and footwear made with synthetic spider web, etc.

Food

In addition to the genetically modified foods mentioned above, thanks to biotechnology products such as WEMA have been created, a type of crop resistant to droughts and certain insects that may prove essential in fighting hunger in Africa.

Environment

Through bioremediation processes, very useful for ecological recovery, the catabolic properties of microorganisms, fungi, plants and enzymes are used to restore contaminated ecosystems.

TYPES OF BIOTECHNOLOGY

Like the stripes of the rainbow, the different biotechnology applications are grouped into seven colours or research and development areas. In this section, we highlight the most relevant of each of them.

Red biotechnology. This is the health branch and responsible, according to the Biotechnology Innovation Organization (BIO), for the development of more than 250 vaccines and medications such as antibiotics, regenerative therapies and the production of artificial organs.

Green biotechnology. It is used by more than 13 million farmers worldwide to fight pests and nourish crops and strengthen them against microorganisms and extreme weather events, such as droughts and frosts.

White biotechnology. The industrial branch works to improve manufacturing processes, the development of biofuels and other technologies to make industry more efficient and sustainable.

Yellow biotechnology. This branch is focused on food production and, for example, it carries out research to reduce the levels of saturated fats in cooking oils.

Blue biotechnology. This exploits marine resources to obtain aquaculture, cosmetics and health care products. In addition, it is the branch most widely used to obtain biofuels from certain microalgae.

Grey biotechnology. Its purpose is the conservation and restoration of contaminated natural ecosystems through, as mentioned above, bioremediation processes.

Gold biotechnology. Also known as bioinformatics it is responsible for obtaining, storing, analysing and separating biological information, especially that related to DNA and amino acid sequences.

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF BIOTECHNOLOGY

The **benefits** of biotechnology are tangible, but at the same time some warn of its possible adverse effects on the environment, health and ethics. The advantages of BIO are as follows:

It reduces CO2 emissions by 52 %, optimises the use of water and reduces waste and chemical processes thanks to techniques such as recombinant DNA.

It improves medical diagnosis, reduces infection rates, minimises the side effects of medications and favours progress in developing countries.

It favours healthy and sustainable agriculture — it provides more nutritious, toxin and allergen-free food, it limits the use of pesticides and chemicals

Its main **risks** include:

The proliferation of laboratory foods could end crop diversity. It may also affect the balance of ecosystems.

The risks include unforeseen allergies, poisoning of living organisms and modified bacteria escaping from a laboratory.

Cloning, the modification of the human genome and assisted reproduction are matters of ethical debate and social controversy

The evolution of biotechnology over the last century

 **Year 2013**

The **first bionic eye** is produced in the US giving hope to blind people worldwide.

 **Year 1998**

A **draft of the human genome map** is created that locates more than 30,000 genes.

 **Year 1983**

The **first genetically modified (transgenic) plant** is presented.

 **Year 1953**

Biologists James Watson and Francis Crick describe the **double helix of DNA**.

 **Year 1928**

Scottish bacteriologist Alexander Fleming discovers the **antibiotic use of penicillin**.

Year 2020



Biotechnology innovations lead the **fight against the SARS-CoV-2 pandemic**.

Year 2010



A group of researchers from the J. Craig Venter Institute creates the **first synthetic cell**.

Year 1997



Scientists introduce the world to Dolly the sheep, the **first clone of a mammal**.

Year 1969



An **enzyme is synthesized in vitro** for the first time in history.

Year 1943



Canadian scientist Oswald Theodore Avery discovers that **DNA is the carrier of genes**.

Year 1919



Hungarian agronomist Karl Ereky coins the **term biotechnology**.

I principali indicatori e l'evoluzione del comparto

Anno	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
Numero imprese biotech	657	687	730	746	759	796	787	806	823
Fatturato biotech	9.644.162	10.153.228	10.718.359	11.175.501	12.100.718	11.040.770	11.172.945	13.523.742	13.601.882
Investimenti R&S totali	1.425.968	1.563.730	1.553.741	1.615.840	1.632.950	1.733.414	1.769.783	1.815.709	1.847.661
Investimenti R&S biotech	443.421	463.039	471.920	516.335	545.287	559.372	598.388	569.753	588.341
Addetti biotech	11.830	12.481	13.347	13.728	14.010	14.121	14.411	13.812	13.784
Addetti R&S biotech	3.913	3.963	4.079	4.437	4.616	4.723	4.880	4.875	4.940

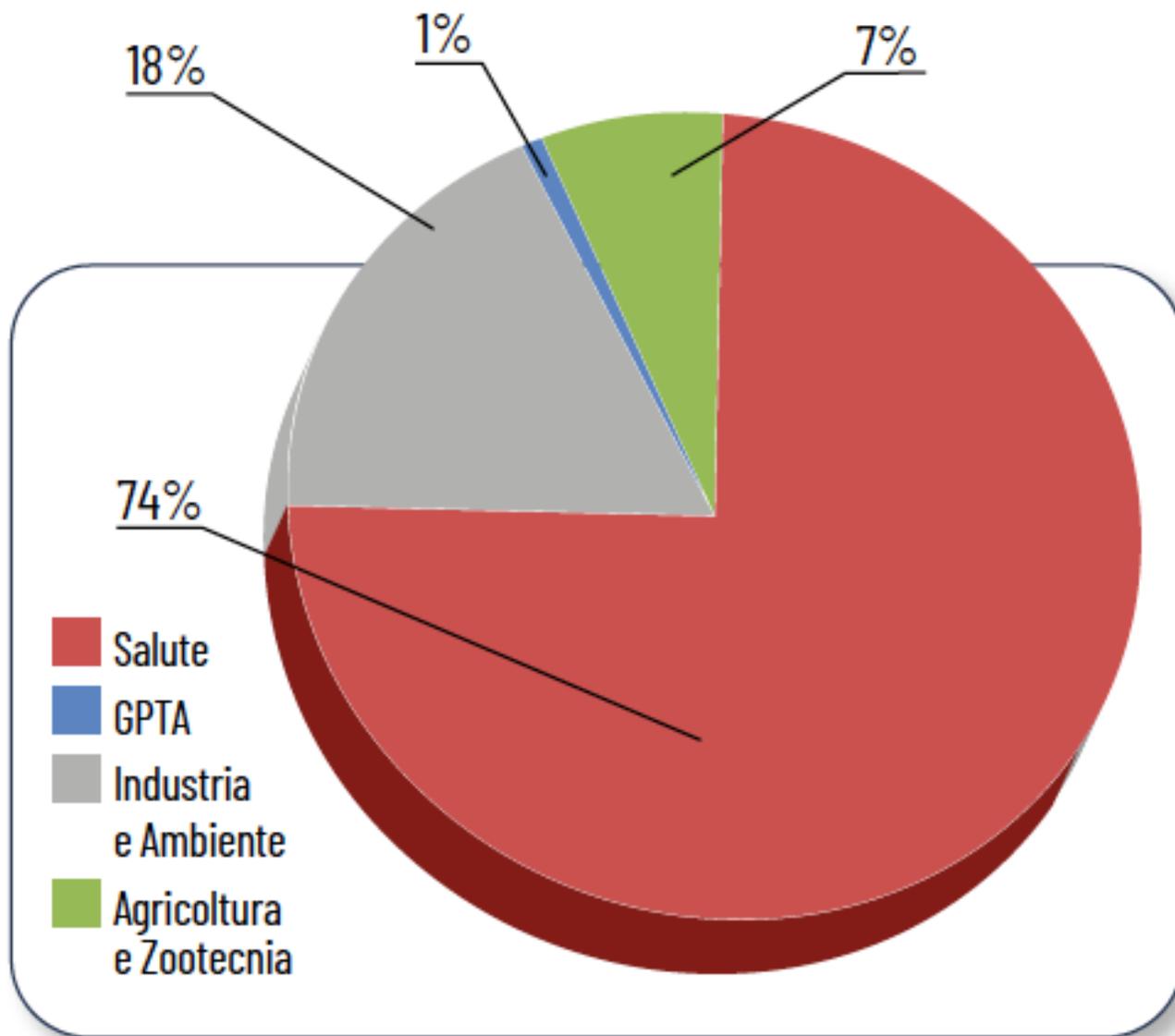
Imprese dedicate alla R&S biotech...

Anno	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
Numero imprese biotech	331	349	347	365	357	383	387	312	312
Fatturato biotech	3.830.345	3.778.576	4.299.143	4.313.519	4.905.894	3.459.435	3.526.167	3.557.982	3.350.969
Investimenti R&S totali	364.469	385.683	386.370	425.924	443.923	455.425	531.047	483.953	496.039
Investimenti R&S biotech	355.409	375.526	376.557	415.002	432.909	441.164	507.370	468.154	482.667
Addetti biotech	4.967	5.156	5.684	5.932	6.068	5.852	6.362	5.186	5.497
Addetti R&S biotech	3.018	3.210	3.270	3.756	3.906	3.984	4.123	3.987	3.914

... di cui a controllo italiano

Fatturato biotech 2021

Anno
Numero impres
Fatturato biote
Investimenti R&D
Investimenti R&D
Addetti biotech
Addetti R&S bio



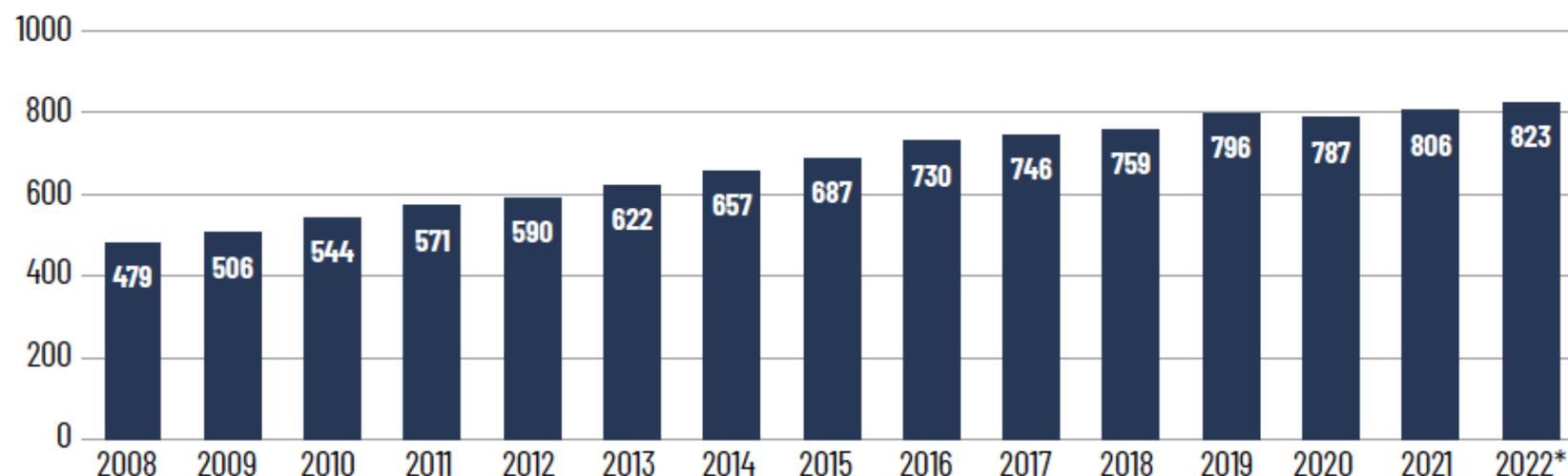
	2022*
	292
4	2.136.567
	270.215
	263.354
	4.311
	2.100

in migliaia di euro

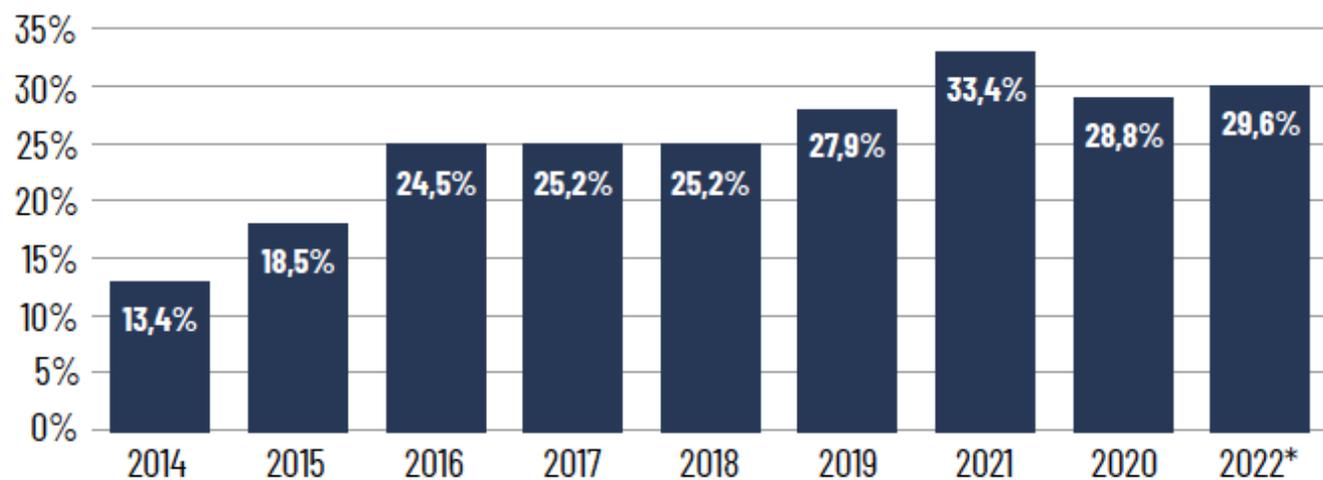
* Dato provvisorio, rilevazione del 2023

I numeri del biotech

L'evoluzione del comparto: il numero di imprese biotech in Italia...



...e la percentuale delle start-up innovative

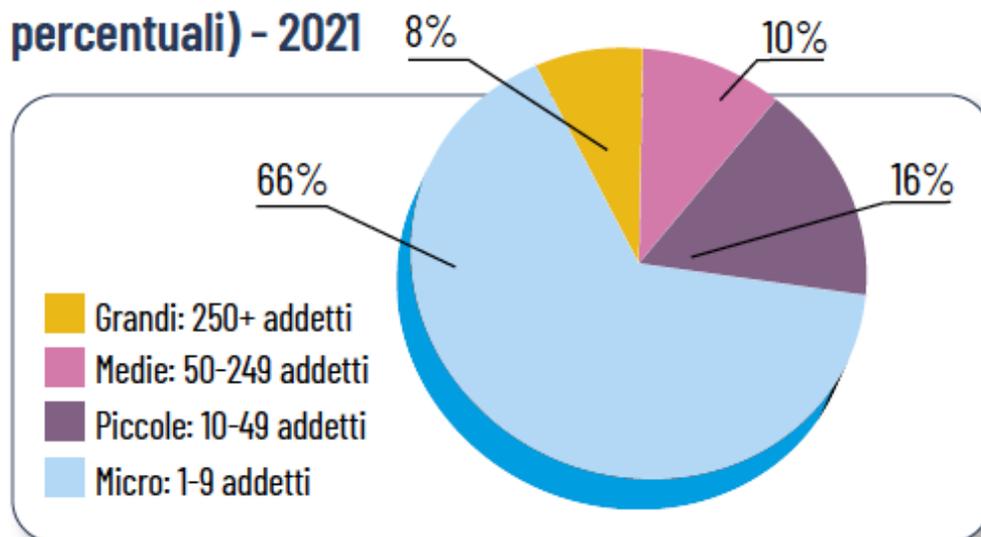


Anche il numero di nuove start-up innovative sembra aver ripreso il percorso di crescita interrottosi momentaneamente a causa della crisi pandemica del 2020.

* Dato provvisorio

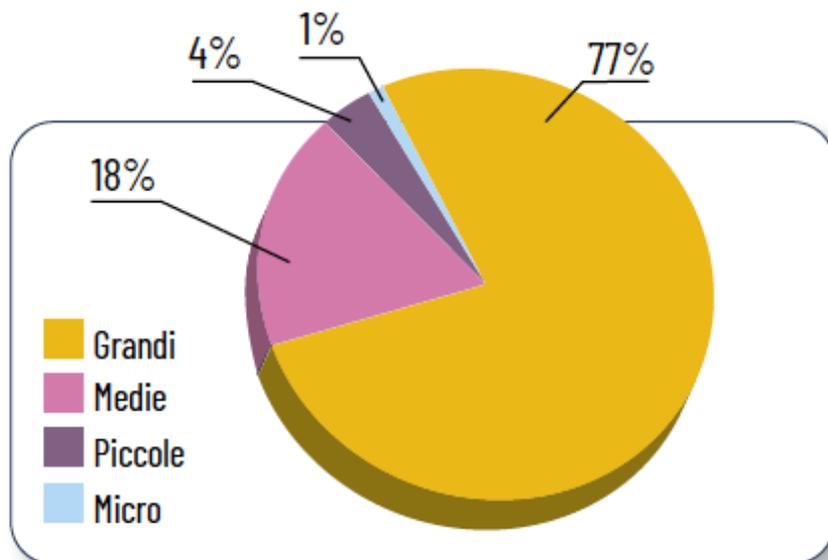
Imprese biotech per dimensione (valori percentuali) - 2021

	Salute	GPTA	Industria e Ambiente	Agricoltura e Zootecnia
Grandi	10.6%	2.1%	5.5%	6.4%
Medie	11.9%	4.3%	9.2%	11.5%
Piccole	15.7%	14.9%	16.8%	17.9%
Micro	61.9%	78.7%	68.5%	64.1%

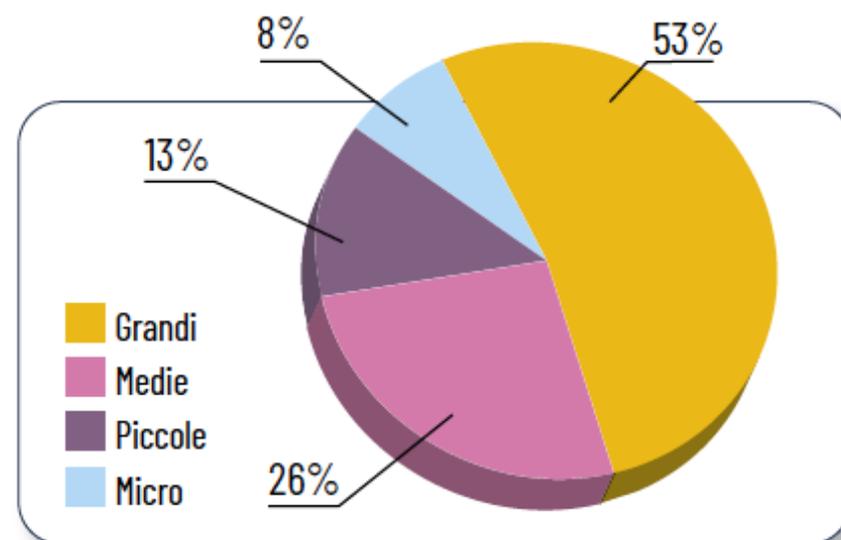


Oltre il 94% del fatturato biotech e il 90% della spesa per R&S intra-muros si concentra nelle imprese medio-grandi.

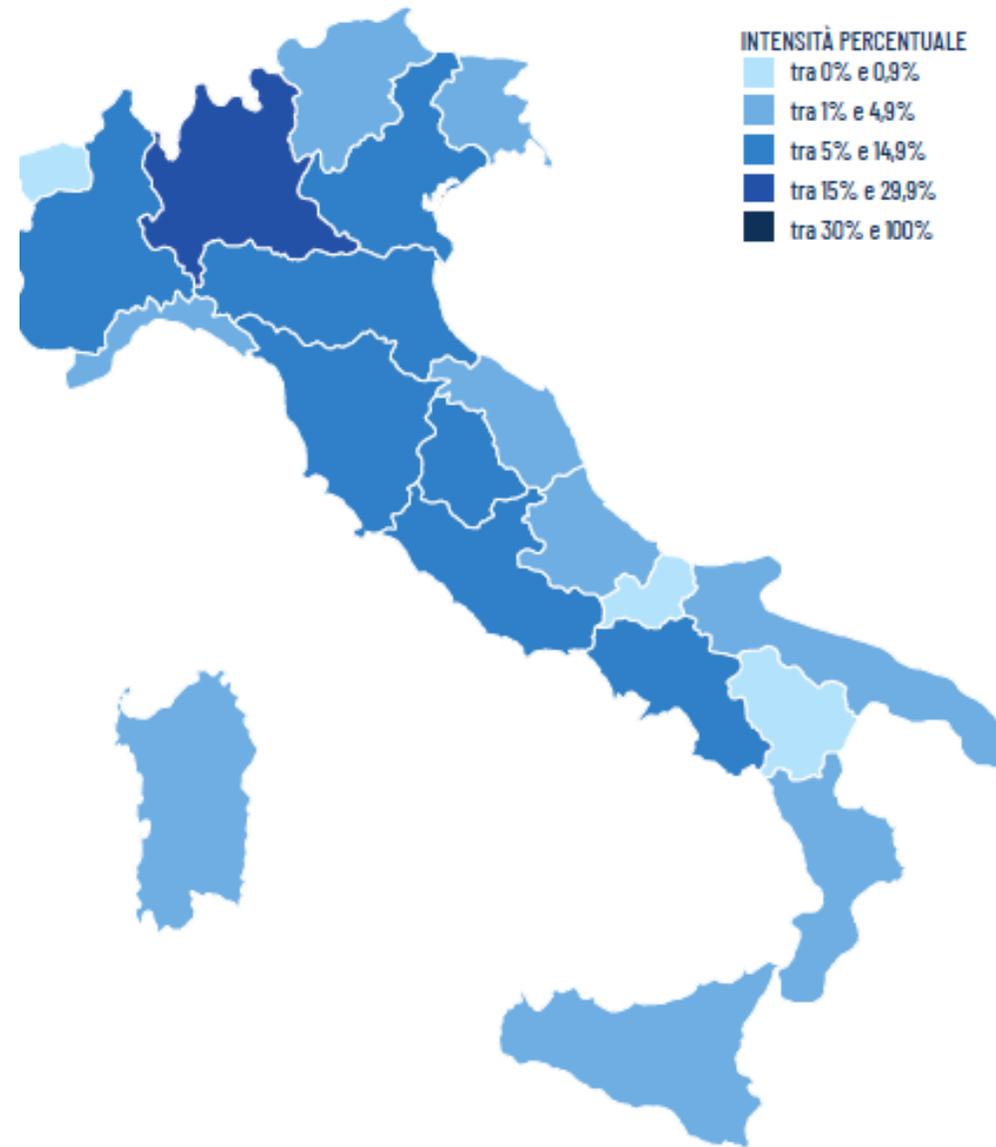
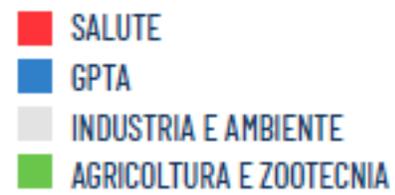
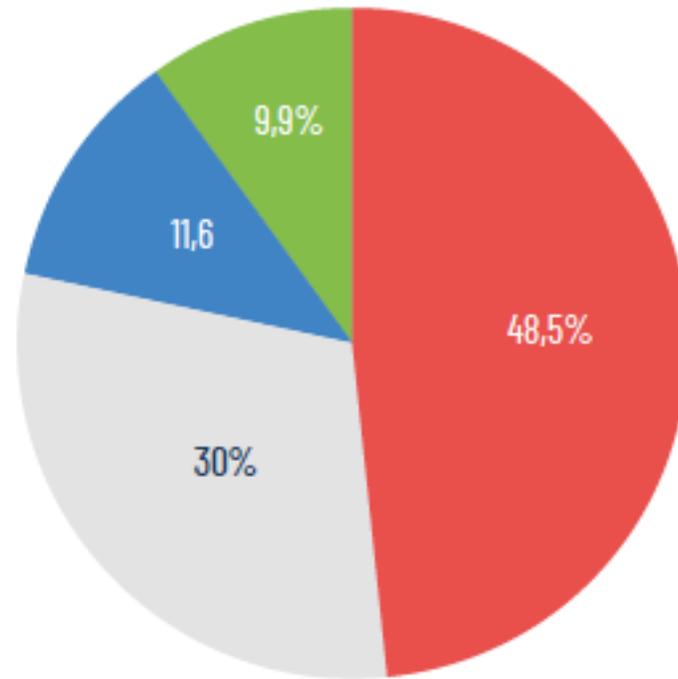
Fatturato per dimensione di impresa (valori percentuali) - 2021



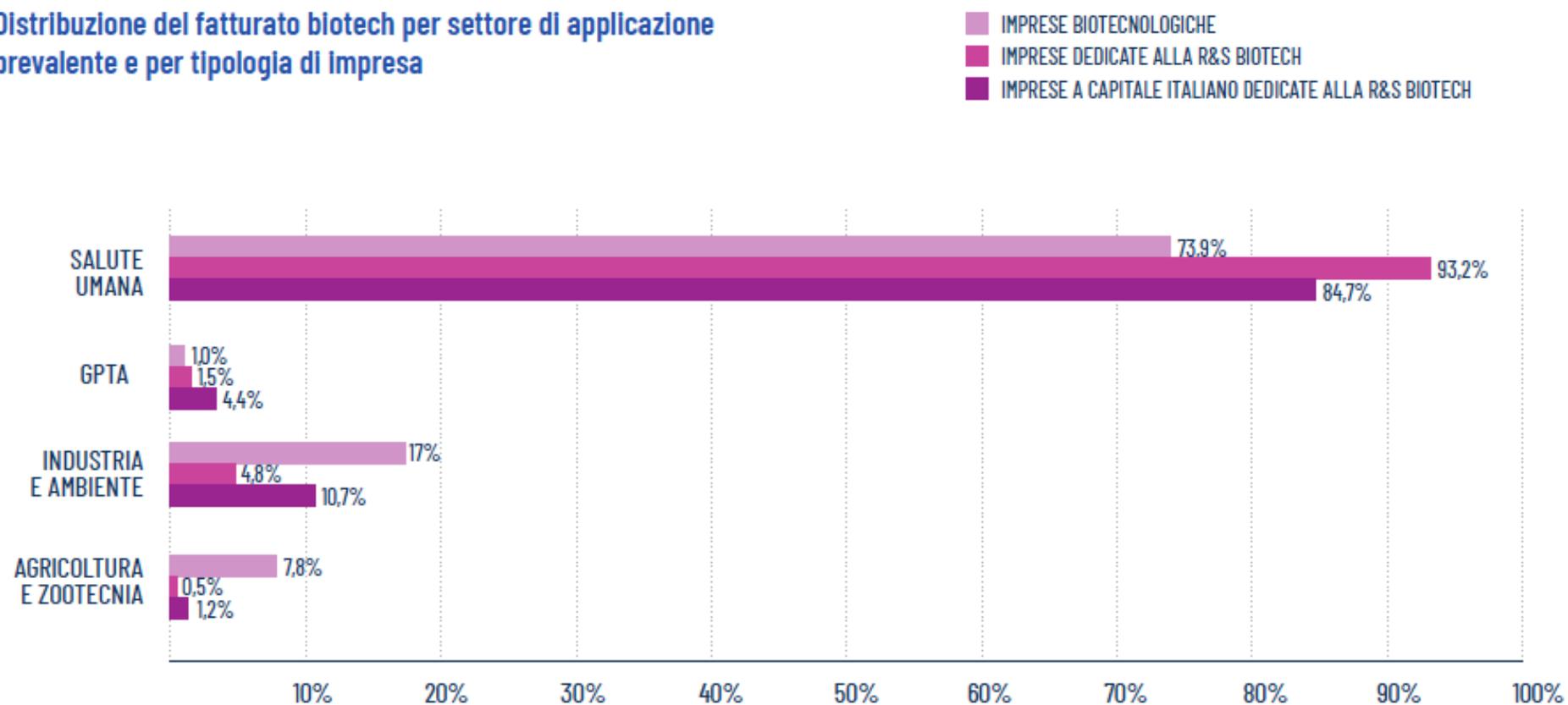
Investimenti R&S biotech per dimensione di impresa (valori percentuali) - 2021



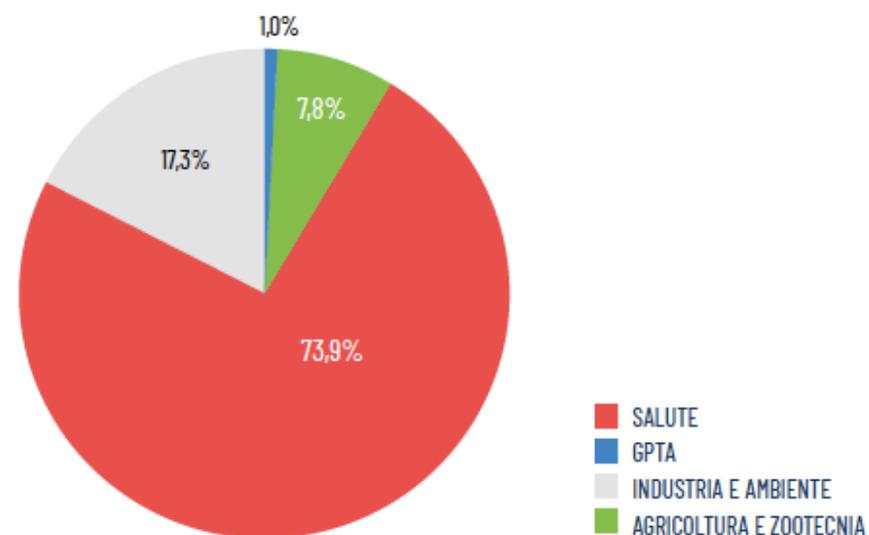
Distribuzione del numero di imprese, per settore di applicazione prevalente



Distribuzione del fatturato biotech per settore di applicazione prevalente e per tipologia di impresa



Distribuzione percentuale del fatturato biotech totale, per settore di applicazione prevalente



TECNOLOGIE FARMACEUTICHE 4CFU

Carlotta Marianecchi

Definizione di medicinale, Caratteristiche di un prodotto di qualità: efficacia e sicurezza

FUI, PE

Eccipienti

FF

Vie di somministrazione

Polveri, triturazione, miscelazione, saggi FU

FF solide: capsule e compresse, saggi FU

FF semisolide, eccipienti, preparazione, saggi FU

Sistemi dispersi, stabilizzazione, tensioattivi

FF liquide, uso orale, parenterale, veicoli, isotonia

Sterilizzazione

Liofilizzazione

Esempi di formulazioni contenenti farmaci biotecnologici in commercio

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219
Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa
ad
un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della
direttiva 2003/94/CE.
(GU n. 142 del 21-6-2006- Suppl. Ordinario n.153)

1. Ai fini del presente decreto, valgono le seguenti definizioni:

a) prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «**medicinale**»:

1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando **un'azione farmacologica, immunologica o metabolica**, ovvero di stabilire una **diagnosi medica**;

b) sostanza: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

1) umana, come: il sangue umano e suoi derivati;

2) animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;

3) vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;

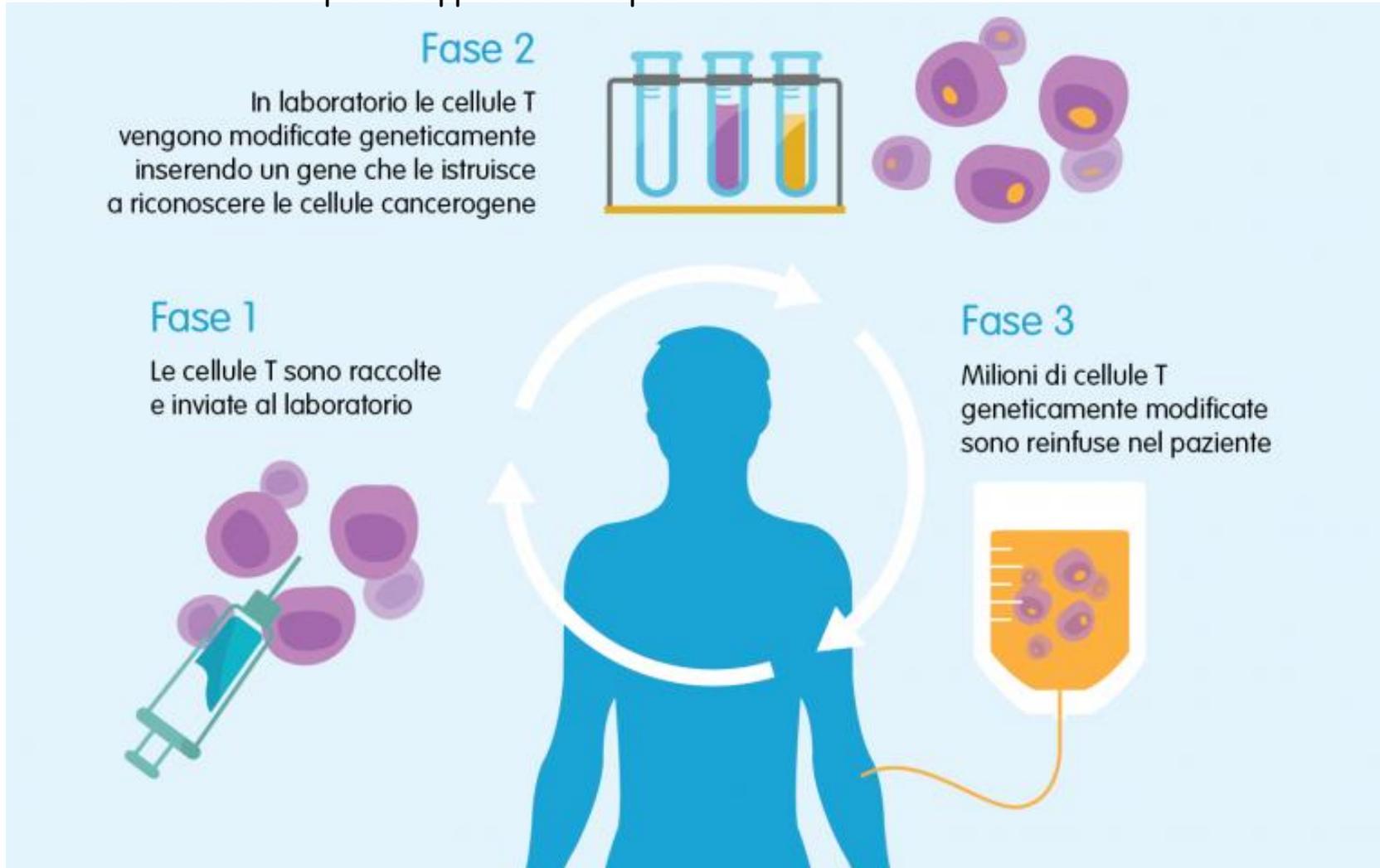
4) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

e le immunoglobuline di origine umana;

NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO

TERAPIA CON LE CELLULE **CAR T**

L'acronimo deriva dall'inglese *Chimeric Antigen Receptor T-cell* (cellule CAR T) che pur riferendosi letteralmente al nome delle cellule ingegnerizzate, descrive in realtà un complesso procedimento in cui alcune cellule del sistema immunitario vengono prelevate dal paziente, geneticamente modificate in laboratorio per poter riconoscere le cellule tumorali e poi reinfuse nello stesso paziente. Si tratta quindi di un nuovo e complesso approccio terapeutico contro la malattia.



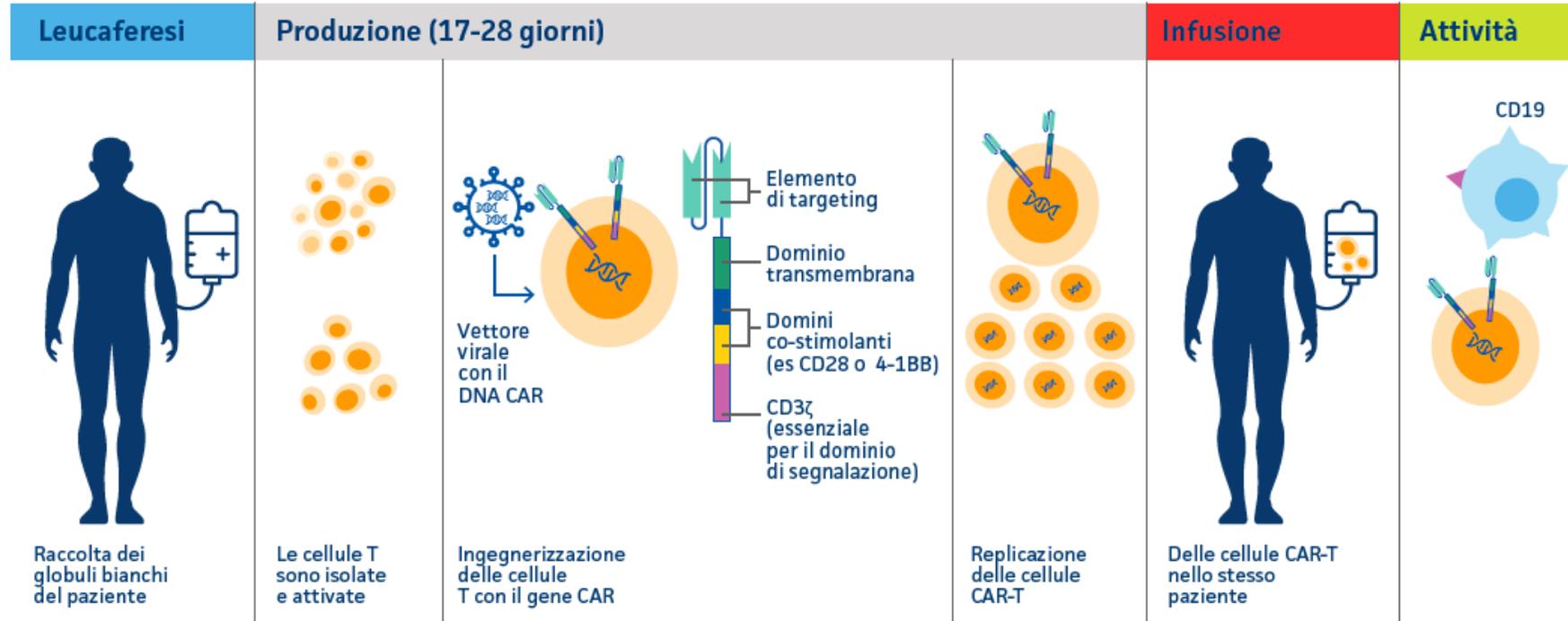


Figura B.2.1: le diverse fasi di una terapia CAR-T

Naturalmente **non mancano le incognite sulla variabilità di questi prodotti e sulle conseguenti implicazioni in termini di efficacia e tossicità**. Un'altra sfida impegnativa, come ricorda la Rosebaum, consiste nell'identificare gli **antigeni specifici dei tumori solidi** evitando la distruzione del tessuto sano, soprattutto perché il microambiente tumorale può essere immunologicamente ostile all'introduzione di un CAR. Inoltre, la tossicità di questi trattamenti rimane notevole. Anche se per gestire la sindrome da rilascio della citochina, si ricorre sempre più spesso a farmaci specifici, come il tocilizumab, altri effetti tossici, quali l'edema cerebrale, sono ancora poco compresi e non semplici da gestire.

Inoltre, sempre più attuale, a fronte di questa "rivoluzione farmaceutica" in atto, è la questione che riguarda **l'elevato rischio economico degli investimenti, il costo dei trattamenti e la sostenibilità**. Le recenti autorizzazioni in Europa di prodotti di terapia genica (Glybera, per il deficit familiare di lipasi lipoproteica (LPLD), Strimvelis, per l'ADA-SCID e Zalmoxis per leucemie e altre neoplasie ematologiche ad alto rischio) confermano che i tempi sono maturi per adottare nuovi paradigmi in grado di promuovere e pagare le cure, garantendo al contempo la tenuta dei conti.

L'AIFA sta già applicando una serie di strumenti avanzati di **valutazione farmaco-economica delle terapie farmacologiche (HTA), di condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche (MEA) e di monitoraggio e rivalutazione costante dei profili rischio/beneficio e beneficio/prezzo dei medicinali** (Registri di Monitoraggio). Occorre, tuttavia, ripensare in un'ottica globale e integrata non solo i modelli di finanziamento delle terapie ma, più in generale, i sistemi sanitari e la gestione dei budget dedicati alla spesa per la salute.

I programmi di ricerca e sviluppo delle future terapie avanzate avranno un impatto straordinario sullo scenario futuro e sulle proiezioni di spesa sanitaria. Coinvolgendo aree terapeutiche molto diverse, queste terapie offrono infatti opzioni di trattamento per bisogni precedentemente non soddisfatti o anche per nuove popolazioni target, talvolta a elevata prevalenza (es. talassemia). L'effetto sulla spesa totale sanitaria sarà influenzato dalla rilevanza dei benefici che queste terapie saranno in grado di fornire. La sfida sarà ottenere il massimo valore per i pazienti, in termini di accesso alle cure e salute, mantenendo gli opportuni incentivi per l'innovazione futura e la sostenibilità dei sistemi sanitari.

ITER DI APPROVAZIONE

Fine anni '80
Prima pubblicazione scientifica
riguardante la combinazione
chimerica di recettori ed anticorpi

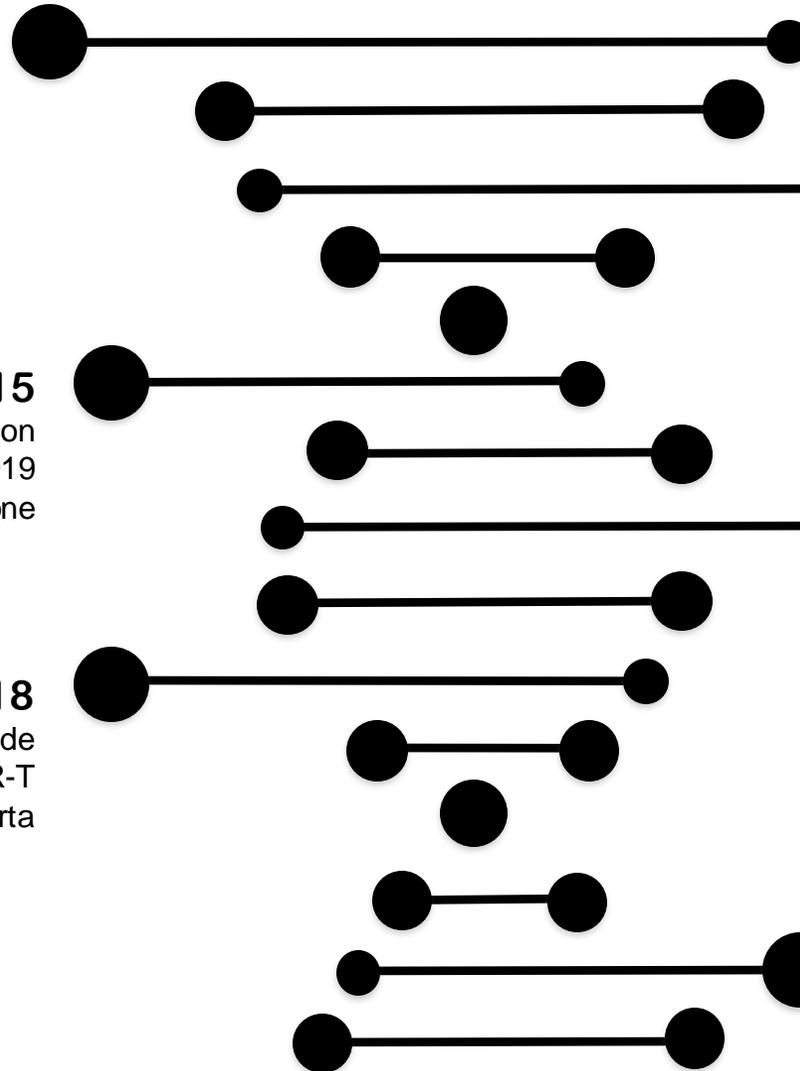
2015
Avvio primi trial clinici con
cellule CAR-T anti-CD19
di seconda generazione

2018
28 Agosto: EMA concede
l'AIC alle terapie CAR-T
Kymriah e Yescarta

2012
Prima paziente pediatrica,
affetta da ALL, ad essere
trattata con la terapia CAR-T
anti CD-19 (USA)

2017
30 Agosto: FDA approva tisa-
cel per ALL e DLBCL in base
ai risultati dello studio di fase
II JULIET
18 Ottobre: FDA approva axi-
cel per DLBCL e PMBCL in
base ai risultati dello studio di
fase II ZUMA-1

2019
07 Agosto e 13 Novembre:
AIFA approva la rimborsabilità in
Italia di Kymriah per ALL e DLBCL
e di Yescarta per DLBCL e PMBCL



AIFA E RIMBORSABILITA'

- In Italia, le CAR-T sono state approvate sulla base di una lunga contrattazione avvenuta con le aziende titolari, che ha portato a stabilire un prezzo e una politica di rimborso da parte del nostro Paese.
- Lo sbarco sul mercato di tali terapie avanzate (ATMP) ha richiesto una logica di rimborso completamente nuova (payment at results), dettata principalmente dai costi estremamente elevati di queste terapie. Questo modello permette di soppesare le incertezze degli effetti della terapia ed incorporarli nel sistema di una contrattualistica di accesso ad esse commisurata.

<i>Principio Attivo</i>	<i>Axicabtagene ciloleucel</i>	<i>Tisagenlecleucel</i>
ATC V livello	L01XX	L01XX
Specialità	Yescarta™	Kymriah®
Confezione	1 Sacca, 0.4-2x10 ⁸ cellule	1 Sacca, 1.2x10 ⁶ -6.0x10 ⁸ cellule
Prezzo al Pubblico	€ 539.680,80	€ 528.128
Prezzo Ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 327.000	€ 320.000
Dose raccomandata in RCP	1 infusione <i>una tantum</i>	1 infusione <i>una tantum</i>
Numero confezioni per la durata del trattamento	1 Confezione	1 Confezione
Costo per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, Iva esclusa (€)	€ 327.000	€ 320.000
Condizioni negoziali	Sconto confidenziale alle strutture del SSN e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) a 180, 270 e 365 giorni	Sconto confidenziale alle strutture del SSN per l'indicazione DLBCL e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) all'infusione, a 6 e a 12 mesi per entrambe le indicazioni.

c) **medicinale immunologico**: ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. I vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare: gli agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva o un'immunità passiva e gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità. Gli allergeni sono medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante;

d) **medicinale omeopatico**: ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze;

e) **radiofarmaco**: qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario;

f) **generatore di radionuclidi**: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;

g) **kit**: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;

h) **precursore di radionuclidi**: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;

i) **medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani**: medicinali a base di componenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori della coagulazione

- i)* **medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale**: medicinale che risponde ai requisiti di cui all'articolo 21, comma 1;
- ll)* **medicinale di origine vegetale o fitoterapico**: ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;
- mm)* **sostanze vegetali**: tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì considerati sostanze vegetali taluni essudati non sottoposti ad un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);
- nn)* **preparazioni vegetali**: preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinture, estratti, olii essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati;
- oo)* **gas medicinale**: ogni medicinale costituito da una o più sostanze attive gassose miscelate o meno ad eccipienti gassosi;
- pp)* **AIFA**: Agenzia italiana del farmaco istituita dall'articolo 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326;

UN ESEMPIO....

LE TERAPIE ONCOLOGICHE A BERSAGLIO MOLECOLARE: LA TARGET THERAPY

- bloccare o spegnere i segnali chimici che favoriscono la crescita e la divisione delle cellule tumorali
- modificare le proteine all'interno delle cellule tumorali in modo che queste muoiano (apoptosi)
- bloccare la creazione di nuovi vasi sanguigni per alimentare le cellule tumorali
- attivare il sistema immunitario per uccidere le cellule tumorali
- trasportare altre molecole ad azione terapeutica verso le cellule tumorali per ucciderle.

GLOSSARIO

Medicina personalizzata

Un approccio all'assistenza sanitaria che ha l'obiettivo primario di identificare quali interventi possono essere più vantaggiosi per determinati pazienti, in base alle caratteristiche dell'individuo e della sua malattia. Il termine include anche l'uso di marcatori prognostici, predittori di tossicità e qualsiasi parametro, come fattori ambientali e legati allo stile di vita, che porti a un adattamento del trattamento per il singolo paziente.

Oncologia di precisione

Insieme di terapie che dovrebbero conferire benefici a un sottogruppo di pazienti il cui tumore presenta specifiche caratteristiche molecolari o cellulari (più comunemente, alterazioni genomiche e modelli di espressione genica e/o proteica). Gli approcci alla caratterizzazione dei tumori comprendono una gamma ampia di tecnologie, come il sequenziamento genico di ultima generazione e l'imaging funzionale.

Farmacogenomica

Una componente della medicina di precisione: lo studio di come la variazione genomica all'interno dell'individuo o della sua malattia (compresa l'espressione genica, l'epigenetica, le mutazioni germinali e somatiche) influenzi la sua risposta ai farmaci. Nella farmacogenomica la variazione genomica è correlata alla farmacodinamica e alla farmacocinetica. L'obiettivo della farmacogenomica è ottimizzare la terapia farmacologica massimizzando l'effetto terapeutico e minimizzando gli effetti avversi.

Tumor molecular board

Si tratta di uno specifico tipo di comitato multidisciplinare, . In comune con un classico comitato multidisciplinare, ha l'obiettivo di fornire raccomandazioni cliniche e terapeutiche. Tuttavia, non si occupa solo dei classici dati radiologici, clinici e biologici standard del paziente, ma anche dei moderni test diagnostici molecolari. La sua composizione deve comprendere oltre agli oncologi, biologi molecolari, genetisti e bioinformatici.

Mutazione genomica

Un'alterazione permanente nella sequenza del DNA che può essere somatica (acquisita durante la vita) o presente nelle cellule germinali (ereditata).

Cancer genes

I geni del cancro, o geni tumorali, sono forme mutate di geni di cellule normali che possono promuovere lo sviluppo e la progressione del cancro. I geni del cancro sono distinti in oncogeni e geni soppressori (oncosoppressori) del tumore. Gli oncogeni promuovono la proliferazione cellulare attraverso un aumento dell'espressione genica o attraverso mutazioni che determinano un aumento dell'attività delle proteine codificate dall'oncogene. Al contrario, gli oncosoppressori agiscono per opporsi ai processi che possono guidare la progressione del cancro, come la proliferazione cellulare. Pertanto, è la ridotta espressione o l'inattivazione del prodotto proteico del gene soppressore dei tumori a contribuire alla carcinogenesi. Per definizione, i geni tumorali sono sottoposti a selezione positiva in un tumore. L'analisi statistica delle sequenze genomiche di oltre 7000 tumori ha identificato circa 200 geni tumorali, ma si prevede che ne rimangano molti altri ancora non identificati.

Alterazione genomica bersagliabile/farmacologica

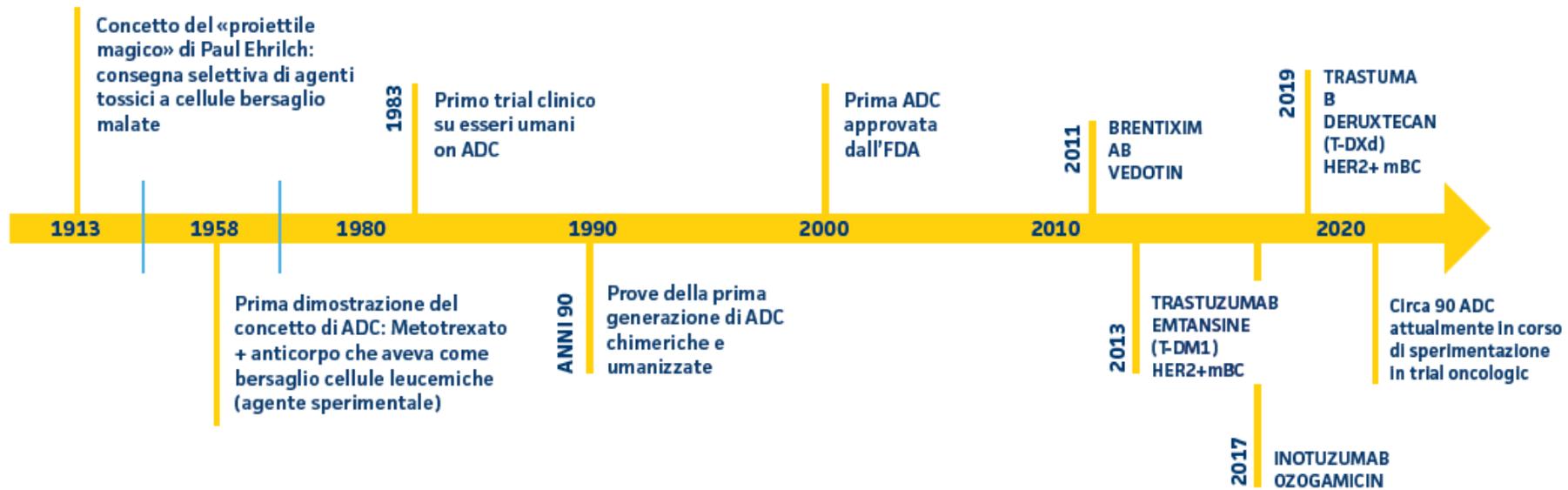
Un'alterazione genomica che codifica una proteina alterata contro la quale esiste o può essere sintetizzato un farmaco (ad esempio, la maggior parte delle chinasi sono proteine bersagliabili).

Eterogeneità intra-tumorale

La coesistenza, all'interno di un singolo tumore, di più popolazioni sub-clonali di cellule tumorali che differiscono per caratteristiche genomiche, epigenomiche, trascrizionali, morfologiche o comportamentali. L'eterogeneità intra-tumorale comprende l'eterogeneità temporale, in base alla quale la struttura sub-clonale varia nel tempo (anche durante l'esposizione al trattamento) e l'eterogeneità spaziale, in base alla quale i sub-cloni tumorali possono mostrare una variazione spaziale all'interno di un singolo tumore primario o metastatico.

Evoluzione clonale

Il meccanismo con cui un tumore si sviluppa da una cellula, un tempo normale, attraverso un processo reiterato di accumulo di mutazioni, selezione ed espansione clonale. L'accumulo di mutazioni può essere graduale e/o verificarsi in modo improvviso.



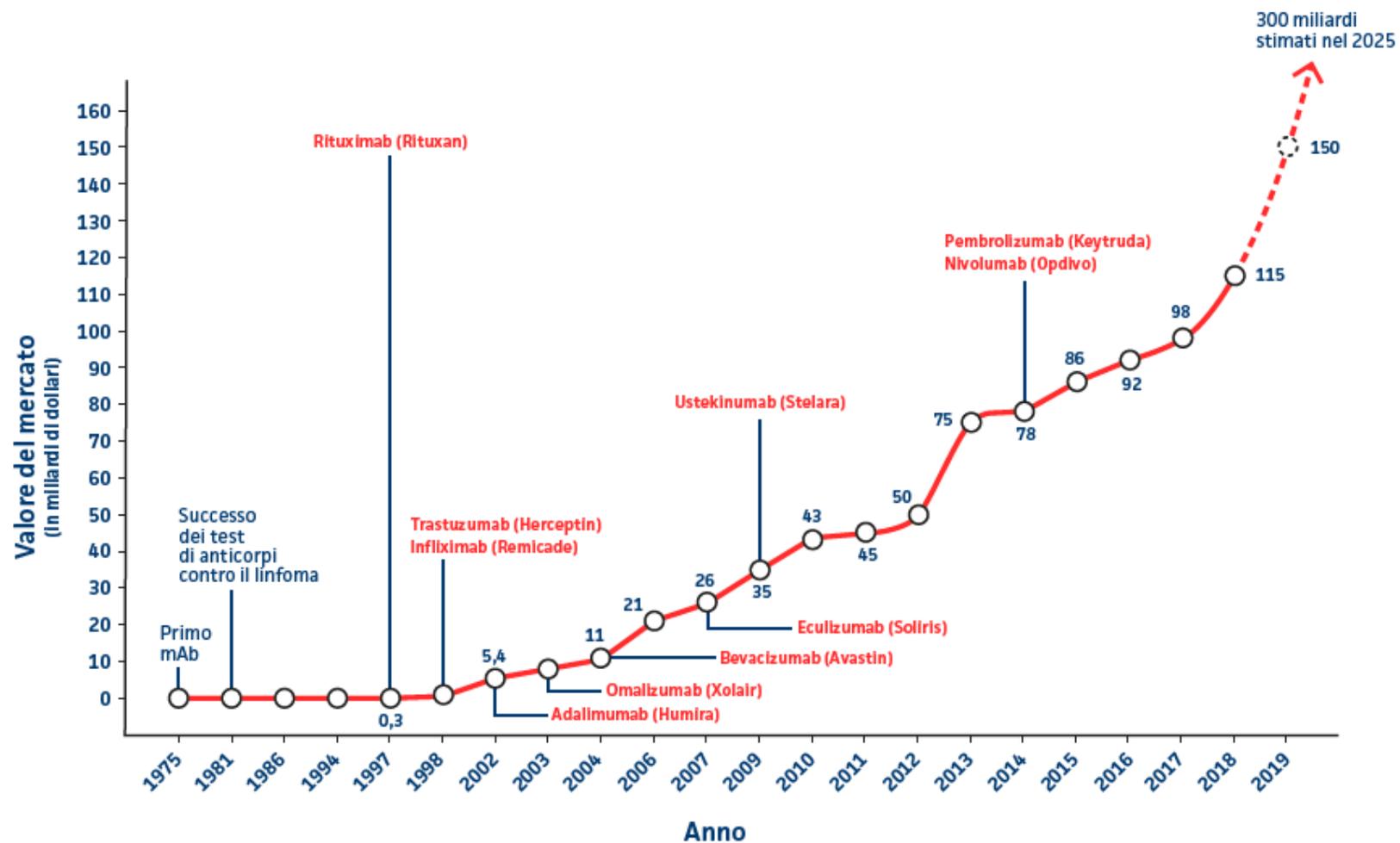


Figura C.4: sequenza temporale che mostra il grande incremento che ha subito lo sviluppo delle terapie a base di anticorpi monoclonali negli ultimi 15-20 anni

Art. 21. Registrazione basata sull'impiego tradizionale

1. Una procedura di registrazione semplificata, di seguito denominata: «**registrazione basata sull'impiego tradizionale**», si applica, ai fini dell'immissione in commercio, ai medicinali di origine vegetale che soddisfano tutti i seguenti criteri:

a) hanno esclusivamente indicazioni appropriate per i medicinali di origine vegetale tradizionali i quali, per la loro composizione ed il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere **utilizzati senza intervento del medico per la diagnosi o per la prescrizione o per la sorveglianza nel corso del trattamento**;

b) ne è prevista la somministrazione esclusivamente ad **un determinato dosaggio e schema posologico**;

c) sono preparazioni per **uso orale, esterno o inalatorio**;

d) sono stati oggetto di impiego tradizionale per un periodo conforme a quanto previsto dall'articolo 23, comma 1, lettera c);

e) dispongono di sufficienti dati di impiego tradizionale; in particolare, hanno dimostrato di non essere nocivi nelle condizioni d'uso indicate e i loro effetti farmacologici o la loro risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. In deroga al disposto dell'articolo 1, comma 1, lettera II), la **presenza nel medicinale di origine vegetale di vitamine o minerali**, per la sicurezza dei quali esistono prove ben documentate, non impedisce al prodotto di essere ammissibile alla registrazione ai sensi del comma 1, a condizione che l'azione delle vitamine o dei minerali sia secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali per quanto riguarda le indicazioni specifiche richieste.

3. Le disposizioni di cui al presente capo non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorità competenti ritengono che un medicinale di origine vegetale tradizionale soddisfa i criteri per l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 6 o per la registrazione in base all'articolo 16.

Titolo I!DEFINIZIONI!

[Art.1](#)

Titolo II!CAMPO DI APPLICAZIONE!

[Artt. 2-5](#)

Titolo III!IMMISSIONE IN COMMERCIO

Capo I!Autorizzazione all'immissione in commercio!

[Artt. 6-15](#)

Capo II Norme speciali applicabili ai medicinali omeopatici!

[Artt. 16-20](#)

Capo III Disposizioni speciali relative ai medicinali di origine vegetaletradizionali!

[Artt. 21-28](#)

Capo IV!Procedura per il rilascio dell'autorizzazione istruttoria!

[Artt. 29-40](#)

Capo V Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata!

[Artt. 41-49](#)

Titolo IV PRODUZIONE E IMPORTAZIONE!

CapoI!Autorizzazioni alla produzione e all'importazione!

[Artt. 50-57](#)

Capo II Linee guida sulle norme di buona fabbricazione!

[Artt. 58-72](#)

Titolo V!ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO!

[Artt. 73-86](#)

Titolo VI!CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA FORNITURA!

[Artt. 87-98](#)

**DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006,
n. 219**

Titolo VII DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO DI MEDICINALI!
[Artt. 99-112](#)

**DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006,
n. 219**

Titolo VIII PUBBLICITA'!
[Artt. 113-128](#)

Titolo IX FARMACOVIGILANZA!
[Artt. 129-134](#)

Titolo X DISPOSIZIONI SPECIALI SUI MEDICINALI DERIVATI DAL
SANGUE O DAL PLASMA UMANI E SUI MEDICINALI
IMMUNOLOGICI!
[Artt. 135-140](#)

Titolo XI VIGILANZA E SANZIONI!
[Artt. 141-150](#)

Titolo XII ULTERIORI DISPOSIZIONI!
[Artt. 151-160](#)

Titolo XIII DISPOSIZIONI FINALI!
[Artt. 158-160](#)

Allegato I

Allegato 2



Aifa è

- > **L'Agenzia**
- > Mission
- > Vertici istituzionali
- > Organizzazione AIFA
- > Commissioni consultive e tecnico scientifiche
- > Osservatori
- > Segretariati e Comitati Consultivi
- > Gruppi di Lavoro
- > Amministrazione Trasparente
- > Open AIFA
- > Comitato Unico di Garanzia
- > Normativa di riferimento AIFA

ABC del farmaco

- > Cos'è un farmaco
- ▼ Dal laboratorio al cittadino
 - Come nasce un farmaco
 - La qualità delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
 - L'autorizzazione all'immissione in commercio
 - Il prezzo dei farmaci
- ▼ Il buon uso
 - Il foglio illustrativo
 - La ricetta medica

L'Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia.

E' un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del [Ministero della Salute](#) e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia. Collabora con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

Nello specifico:

- garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute
- assicura la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni
- provvede al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica
- assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare
- rafforza i rapporti con le Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con gli altri organismi internazionali
- favorisce e premia gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività
- dialoga ed interagisce con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive
- promuove la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle best practices internazionali.

Piano di attività dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Mission dell'AIFA



IL MEDICINALE...

Raramente si somministrano principi attivi (API-Active Pharmaceutical Ingredient) da soli, come tali.

sinonimi: farmaco, attivo, molecola attiva [sostanza che possiede attività terapeutica, diagnostica o preventiva]

Praticamente si ricorre sempre all'impiego di forme di dosaggio [Dosage Forms]

sinonimi: forma farmaceutica, forma dose, formulazioni, preparazioni ...

Le forme di dosaggio possono essere sistemi molto semplici [es. soluzioni acquose del p.a.] oppure molto sofisticati [es. pompe osmotiche].

*Sono allestite avvalendosi di eccipienti [sostanze ausiliarie di formulazione] e materiali di confezionamento che non devono possedere attività farmacologica ma specifiche caratteristiche funzionali che favoriscano **a**] le operazioni di preparazione e **b**] la performance terapeutica del principio attivo*

Tutti i medicinali sono costituiti da principi attivi e da vari eccipienti.

Il **principio attivo** è il componente dei medicinali da cui dipende la sua azione curativa, il medicinale vero e proprio.

Gli **eccipienti** sono invece componenti inattivi del medicinale, privi di ogni azione farmacologica. Hanno la funzione di proteggere il principio attivo dagli agenti esterni che potrebbero danneggiarlo (il caldo, il freddo, l'umidità o altre sostanze chimiche), di aumentare il volume per consentire la preparazione di compresse o di qualsiasi altra forma farmaceutica di dimensioni accettabili, di rendere stabili soluzioni o sospensioni evitando la sedimentazione del principio attivo sul fondo dei contenitori e di facilitare l'assorbimento del principio attivo nell'organismo, di rendere il sapore dei medicinali più gradevole, ecc. ecc.

I medicinali possono distinguersi in:

1) Medicinali preparati in farmacia (preparati estemporanei);

2) Medicinali di origine industriale: ovvero medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, che hanno una propria denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, cioè del responsabile della commercializzazione del medicinale.

I medicinali possono distinguersi in:

1. Medicinali **preparati in farmacia** (galenici);
2. Medicinali **di origine industriale**: ovvero medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, che hanno una propria denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, cioè del responsabile della commercializzazione del medicinale.

Medicinali preparati in farmacia (galenici)

I medicinali allestiti in farmacia si possono distinguere in:

- **formule magistrali** se preparati in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente;
- **formule officinali** se preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia. In relazione al tipo di sostanze presenti nella formulazione, le formule officinali - così come i medicinali di origine industriale - possono essere dispensate: senza ricetta medica, con ricetta medica ripetibile, non ripetibile, speciale.

Il farmacista che intenda allestire nella propria farmacia galenici magistrali o officinali deve attenersi a quanto previsto nelle Norme di Buona Preparazione (N.B.P.) dei medicamenti in farmacia. Infatti l'allestimento deve avvenire attraverso procedure ben definite, che escludano possibilità di errore e che assicurano il possesso dei necessari requisiti di garanzia e omogeneità.

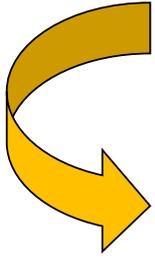
Il prezzo delle preparazioni magistrali è calcolato secondo le norme contenute nella Tariffa Nazionale dei Medicinali (TN). Nel caso che una sostanza non sia

AIC

Nessun medicinale può essere immessa in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dall' AIFA o autorizzazione comunitaria a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 6, c.1, DLvo n. 219/06

MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE



con AIC

- nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune,
- denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'AIC

*Art. 1, punto v,
DLvo n. 219/06*



senza AIC

- medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo (art. 3);
- medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità (art. 5)

DLvo n. 219/06

MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE

senza AIC:

- prodotti intermedi destinati a ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato,
- medicinali destinati all'esportazione,
- spediti su richiesta del medico, secondo modalità da stabilirsi con decreto del Ministero della sanità (art.158, c.6)
- personalmente portati dal viaggiatore all'ingresso del territorio nazionale purchè destinati a un trattamento terapeutico non superiore a 30 giorni (art. 158, comma 8)

AIC: Autorizzazione all' Immissione in Commercio

Art. 6. Estensione ed effetti dell'autorizzazione

1. Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AlFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n.726/2004.
2. Quando per un medicinale è stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.

Per ottenere l' AIC:

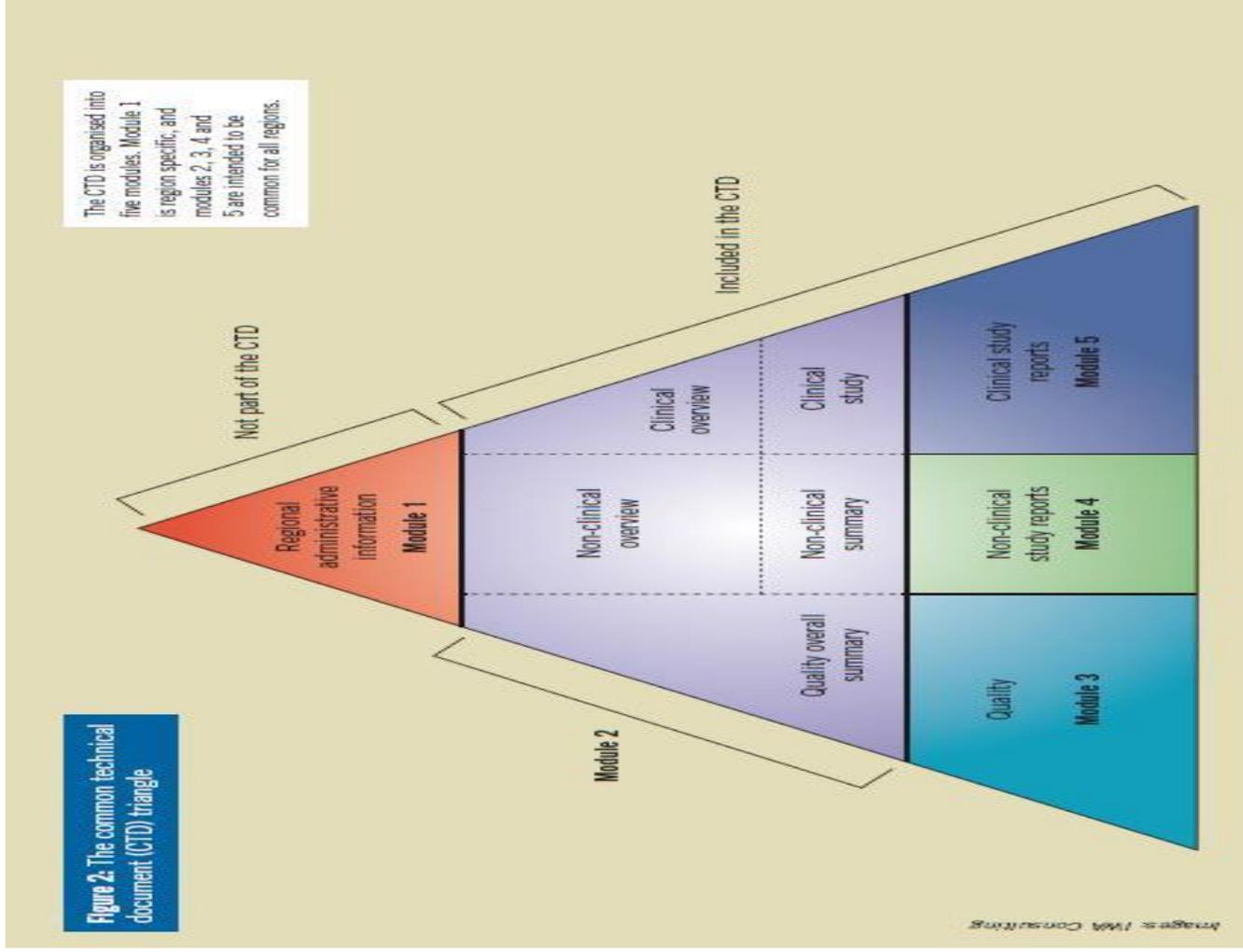
❖ Diversi procedimenti

❖ Diversi dossier

PROCEDURE AIC

- ❖ **CENTRALIZZATA**: valevole in tutti gli Stati membri, viene rilasciata dall' EMA, obbligatoria per alcune classi di medicinali
- ❖ **MUTUO RICONOSCIMENTO**: a partire dalla registrazione già effettuata in uno Stato membro
- ❖ **DECENTRATA**: qualora si intenda registrare in più di uno Stato membro contemporaneamente
- ❖ **NAZIONALE**: medicinale che non si intende registrare al di fuori del contesto nazionale; rilasciata dall' AIFA

DOSSIER 0 COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD)



DOMANDA AIC- TIPI DI APPLICAZIONI

COMPLETA

Nuove sostanze

SEMPLIFICATA/ABBREVIATA (studi preclinici e clinici non richiesti)

Equivalenti

Impiego medico ben consolidato

Co-marketing

Medicinali omeopatici

Medicinali vegetali tradizionali

IBRIDA

Medicinali con sostanze attive già in medicinali autorizzati, ma ancora non usate in associazione

Medicinali non generici, non bioequivalenti, con cambiamenti di dose e forma farmaceutica, delle indicazioni terapeutiche, della via di somministrazione



Base legale

Article 8

Dossier completo

Article 10

"The applicant shall not be required to provide the results of toxicological and pharmacological tests or the results of clinical trials if he can demonstrate that the product is a generic of a MP

"

Dossier "abridged": le varie tipologie di domanda abbreviata sono definite dall'art. 10 della Direttiva 2001/83 e aggiornamenti.

- 10(1): generico puro
- 10(3): domanda ibrida (indicazioni differenti, diversa forma farmaceutica, prodotti topici ad azione locale)
- 10.a: domanda bibliografica
- 10.b: combinazione fissa di principi attivi noti

BIOEQUIVALENZA

La prima definizione di "farmaci intercambiabili" fu proposta dall' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1993 e l'anno successivo la Biointernational Conference propose la definizione seguente: "due medicinali sono bioequivalenti quando i loro profili di concentrazione rispetto al tempo, ottenuti dalla stessa dose molare, sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze clinicamente rilevanti sugli effetti terapeutici e collaterali."

La BIOEQUIVALENZA non è una proprietà transitiva: se il prodotto A è bioequivalente al prodotto B e il prodotto C è bioequivalente di B non si può affermare che i prodotti A e C sono tra loro equivalenti in quanto esistono delle tolleranze nelle differenze fra prodotti a confronto.

BIOEQUIVALENZA

1994 Biointernational Conference:

" due prodotti sono **EQUIVALENTI FARMACEUTICI** se contengono la **stessa quantità di principio attivo**, hanno la **stessa forma farmaceutica** (anche con eccipienti diversi), posseggono standard di qualità identici o comparabili e sono introdotti nell'organismo attraverso la **stessa via di somministrazione.**"

2001 dal Comitato tecnico dell'EMA, due medicinali sono definiti equivalenti se **sia l'intervallo di confidenza (CI) al 90% relativo al rapporto tra le rispettive AUC sia l'intervallo di confidenza (CI) al 90% relativo al rapporto tra le rispettive C_{max} , sono compresi tra 0,80 e 1,25.**

Quindi tra 0,8 e 1.25 se si considera la media dei rapporti tra AUC (o C_{max}) o nell'intervallo +/- 20% se si fa riferimento alla differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione standard.

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Studi di bioequivalenza

Uno studio di bioequivalenza è in sostanza una dimostrazione surrogata di efficacia clinica, basata sul concetto che uguali livelli di farmaco nell'organismo produrranno uguali risposte terapeutiche.

I test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili non superino un certo *range* di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Tale intervallo è fissato per convenzione internazionale nel range 0,80-1,25 se si considera la media dei rapporti tra le AUC (o C_{\max}) o nel range $\pm 20\%$

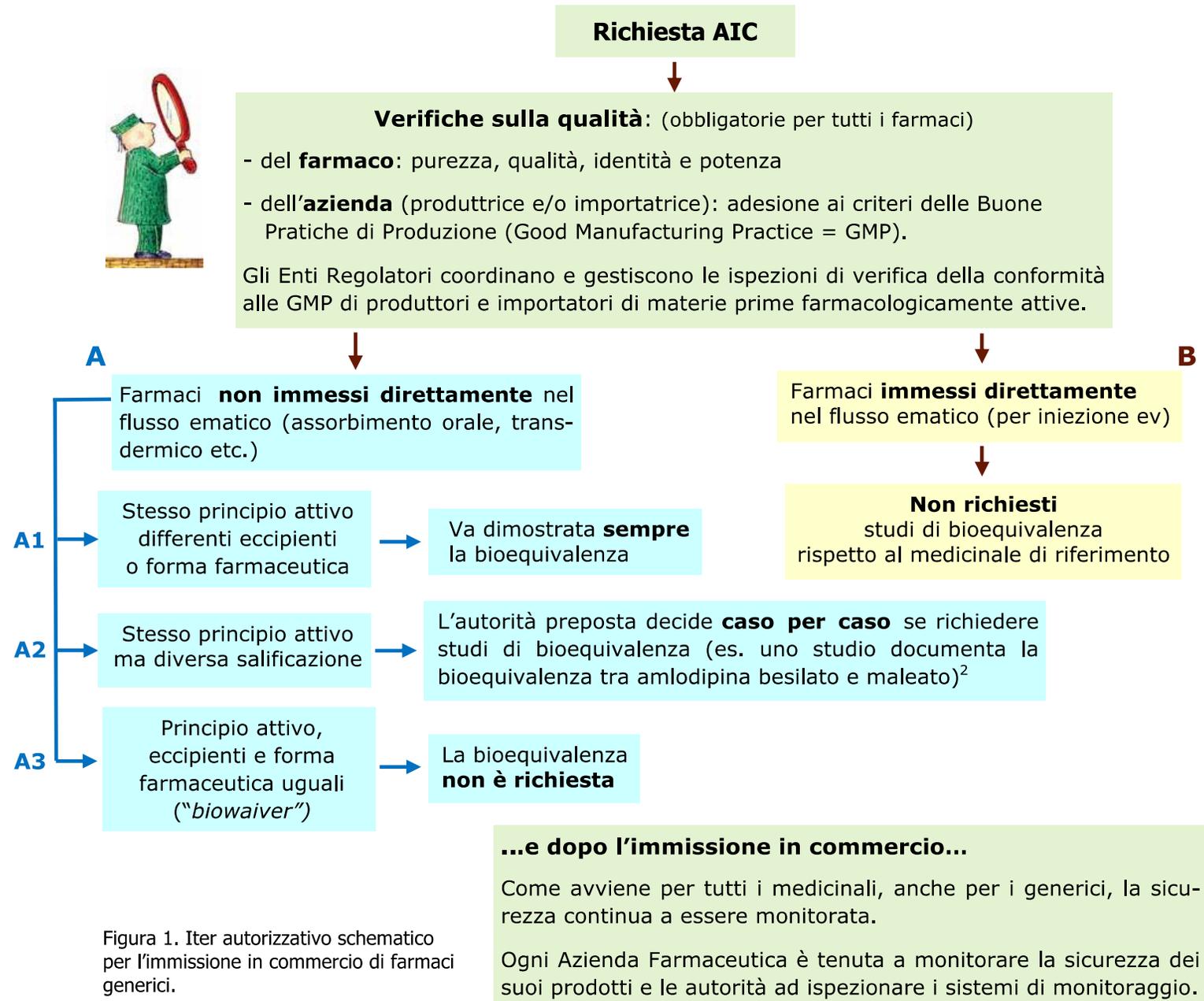


Figura 1. Iter autorizzativo schematico per l'immissione in commercio di farmaci generici.

...e dopo l'immissione in commercio...

Come avviene per tutti i medicinali, anche per i generici, la sicurezza continua a essere monitorata.

Ogni Azienda Farmaceutica è tenuta a monitorare la sicurezza dei suoi prodotti e le autorità ad ispezionare i sistemi di monitoraggio.

I farmaci biosimilari

Una delle novità terapeutiche più importanti degli ultimi anni è rappresentata dai farmaci biotecnologici, o biotech, tra i quali ricordiamo l'eritropoietina, l'ormone della crescita umano, l'interferone e l'insulina ricombinante.

Una medicina biosimilare è un farmaco simile al medicinale biotecnologico che è già in commercio e a cui è scaduto il brevetto. Il principio attivo del biosimilare è **simile**, ma non uguale alla molecola di riferimento, quindi non ne è la copia esatta. A differenza del generico, il biosimilare deve essere sottoposto a diversi test chimici, tossicologici e clinici prima di poter essere messo in commercio. In alcuni Paesi europei questi farmaci si stanno già affermando e rappresentano una notevole occasione di risparmio per i sistemi sanitari. Produrli non è facile: al contrario dei principi attivi che vengono sintetizzati con metodi chimici, i farmaci biotech sono di solito proteine altamente complesse che crescono in sistemi viventi, alcune delle quali costituite da numerosi componenti.

MEDICI NEL FUTURO FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

Farmaci EQUIVALENTI vs BIOSIMILARI

Farmaco Equivalente
1. Derivati da un processo di sintesi chimica
2. Molecola identica all'originator
3. Molecole più piccole e facili da caratterizzare
4. Necessari dati completi sulla qualità farmaceutica
5. Sviluppo basato su dati di bioequivalenza (studi di bioequivalenza farmacocinetica)
6. Tutte le indicazioni approvate per l'originator possono essere concesse sulla base della dimostrata bioequivalenza, senza la necessità di ulteriori dati clinici



Farmaco BioSimilare
1. Derivati da una fonte biologica
2. Esiste una variabilità biologica naturale rispetto al farmaco biologico di riferimento
3. Molecole più grandi, strutturalmente più complesse, che richiedono tecnologie multiple per la loro caratterizzazione
4. Necessari dati completi sulla qualità farmaceutica e studi di qualità aggiuntivi che confrontano la struttura e l'attività biologica del biosimilare con il farmaco di riferimento
5. Sviluppo basato sulla dimostrazione della biosimilarità utilizzando studi di farmacocinetica, farmacodinamica sicurezza ed efficacia
6. L'efficacia e la sicurezza devono essere giustificati in ogni indicazione tuttavia è possibile l'estrapolazione dei dati ad altre indicazioni dopo dimostrazione della biosimilarità se sono disponibili prove riguardano tutti gli aspetti specifici di ciascuna indicazione.



Processo autorizzativo dei biosimilari

L'autorizzazione viene rilasciata dall'EMA dopo valutazione scientifica su efficacia, qualità e sicurezza del medicinale

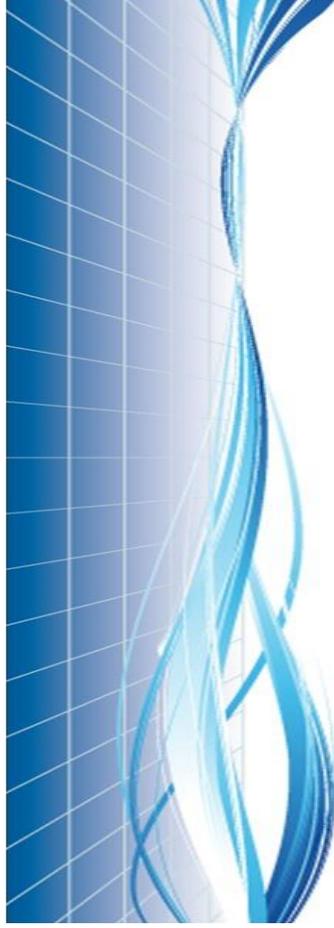
La normativa definisce gli studi di confronto che devono essere condotti:

- ✓ per dimostrare che il medicinale biosimilare è **simile e pari** per sicurezza ed efficacia al medicinale biologico di riferimento (*Dir. 2003/63/EC, Ann. I, P. II*) nonostante la naturale variabilità intrinseca di ogni farmaco biologico
- ✓ per dimostrare che **non sono presenti differenze significative** tra biosimilare e prodotto di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia
- ✓ per garantire qualità e omogeneità del **prodotto** e del **processo produttivo**

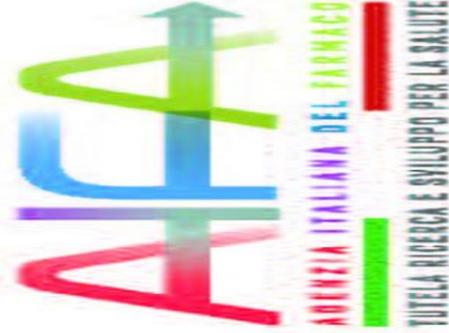


Processo autorizzativo

- Al fine di ottenere l'AIC di un biosimilare, l'azienda produttrice è tenuta a dimostrare l'elevata similarità del biosimilare rispetto al prodotto di riferimento attraverso un processo definito
 - E' necessaria la presentazione di un dossier completo ed esaustivo
 - ✓ con i risultati di caratterizzazione del prodotto
 - ✓ con i risultati dei test-preclinici
 - ✓ con i risultati dei trial clinici
 - A differenza dei farmaci generici **non è sufficiente** presentare solamente i risultati di bioequivalenza
- 
- Devono essere forniti i risultati dei test pre-clinici appropriati e dei trial clinici.
 - La tipologia e la quantità di informazioni supplementari da fornire deve aderire a quanto riportato nell'allegato tecnico della Direttiva Europea e nelle relative Linee Guida (e.g. *Directive 2004/27/EC, Art. 10(4)*)



**Secondo Position
Paper AIFA sui
Farmaci Biosimilari**



CTD	Completo	Generici	Biosimilari	Ibrida	Uso medico ben noto	Associazioni fisse	Consenso informato
Modulo 1	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative
Modulo 2	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti
Modulo 3	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	lettera d'accesso
Modulo 4	studi preclinici	bioequivalenza	esercizio di comparabilità	valutato caso per caso	bibliografico	studi preclinici solo sull'associazione	lettera d'accesso
Modulo 5	studi clinici	bioequivalenza	esercizio di comparabilità	valutato caso per caso	bibliografico	studi clinici solo sull'associazione	lettera d'accesso
Fonti normative	Art. 8 (3), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (1), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (4), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (3), Dir. 2001/83/CE	Art. 10a, Dir. 2001/83/CE	Art. 10b, Dir. 2001/83/CE	Art. 10c, Dir. 2001/83/CE

FARMACI DA BANCO O.T.C.

- Specialità destinate alla medicazione di disturbi minori, che incidono transitoriamente sullo stato ottimale di salute.
- Devono contenere farmaci largamente sperimentati per almeno 5 anni dalla loro comparsa sul mercato.
- Sono indicati per disturbi di lieve entità, conosciuti dal paziente stesso.
- Sono escluse le vie di somministrazione come la via parenterale e l'aerosol.

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI

DAL PUNTO DI VISTA AMMINISTRATIVO

- 1) ECONOMIA (PREZZO)
- 2) MODALITA' DI PRODUZIONE
(AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE)
- 3) MODALITA' DI COMMERCIALIZZAZIONE
(AUTORIZZAZIONE IMMISSIONE COMMERCIO A.I.C.)

DAL PUNTO DI VISTA NORMATIVO

- 1) REGIME LEGALE DI DISPENSAZIONE
(RICETTA)
- 2) PRESCRIVIBILITA' NELL'AMBITO DEL
S.S.N.
- 3) CATEGORIA TERAPEUTICA

ASPETTO AMMINISTRATIVO

Preparati

PREPARATI
IN FARMACIA

1) ~~GALENICI ESTEMP.~~ MAGISTRALI
OFFICINALI

2) ~~GALENICI MULTIPLI~~ secondo FU

3) ~~GALENICI OSPEDALIERI~~

SPECIALITA'
GENERICI

PRODOTTI
DALL'INDUSTRIA

Preparati industriali

~~SPECIALITA' MEDICINALI~~
A.P. - A.I.C.

prezzo : delibere CIPE

GALENICI PRECONFEZIONATI

A.P. - A.I.C.(procedure
semplif. se in F.U. o se simili
ad altre in commercio
prezzo: delibere CIPE

REQUISITI DI UN MEDICINALE:

QUALITA'

SICUREZZA

EFFICACIA

TERAPEUTICA

PREZZI DEI MEDICINALI

AMMINISTRATO

Preparati

GALENICI ESTEMPORANEI

AUTOREGOLAMENTATO

Preparati

GALENICI MULTIPLI

SORVEGLIATO

MED.Industr. PRESCR.
IN S.S.N.

LIBERO

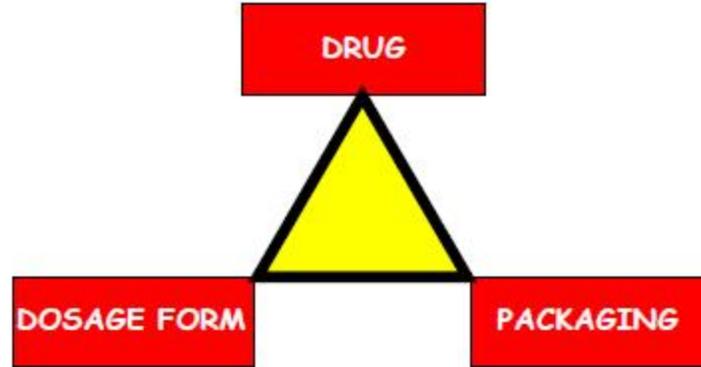
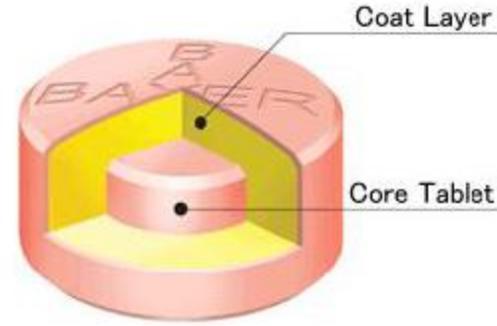


OTC

MED. NON PRESCRIV. IN S.S.N.

SPEC. MED. USO VETERINARIO

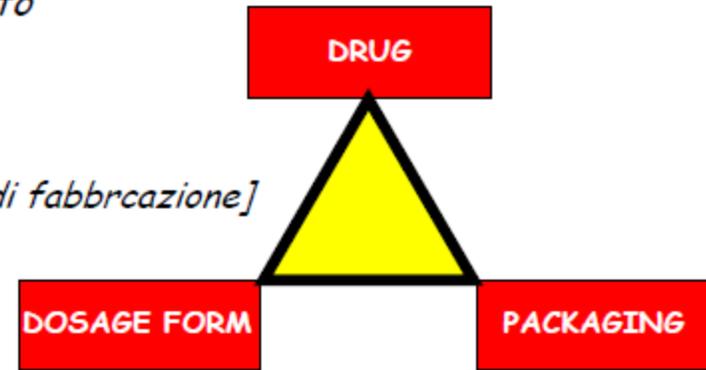
SPEC. MED. USO ODONTOLATR.



Sono allestite avvalendosi di eccipienti [sostanze ausiliarie di formulazione] e materiali di confezionamento che non devono possedere attivita' farmacologica ma specifiche caratteristiche funzionali che favoriscano a] le operazioni di preparazione e b] la performance terapeutica del principio attivo

Il prodotto farmaceutico ideale dovrebbe:

- a] essere in grado di produrre un desiderato specifico effetto*
- b] essere somministrato attraverso la via piu' accettata alle minime dosi e frequenza possibili*
- c] dar luogo ad insorgenza e durata ottimali dell'effetto*
- d] minimizzare eventuali effetti collaterali*
- e] essere facile da produrre ed economico [bassi costi di fabbricazione]*
- f] essere elegante dal punto di vista farmaceutico*
- g] garantire stabilita' chimica, fisica, microbiologica e di prestazione biofarmaceutica per l'intero periodo di validita'*



Requisiti fondamentali di un medicinale:

QUALITA'
SICUREZZA
EFFICACIA

Ed inoltre:

SOSTENIBILITA' ECONOMICA

Per i medicinali di origine industriale i **requisiti fondamentali** sono assicurati mediante:

Autorizzazione alla produzione (AP)

 **Qualità**

Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)

 **Qualità, sicurezza ed efficacia**

UN MEDICINALE DEVE RISPONDERE A
REQUISITI DI

QUALITA'

SICUREZZA

EFFICACIA

CONOSCENZA DEI PROBLEMI FORMULATIVI E
PREPARATIVI

VALUTAZIONE CRITICA

OPERARE SECONDO NBP (F.U. ~~XI~~Ed.)

REQUISITI DI UN PRODOTTO DI QUALITA'

- STABILITA' CHIMICA E FISICA
- UNIFORMITA' DI DOSE
- ADESIONE DA PARTE DEL PAZIENTE
- OPPORTUNO CONFEZIONAMENTO
- PERSONALIZZAZIONE

UNIFORMITA' DI CONTENUTO PER SINGOLA DOSE

(SUDDIVISIONE A VOLUME)

UNIFORMITA' DI PESO

OMOGENEITA' DELLA MISCELA

SCORREVOLEZZA

TRITURAZIONE MISCELAZIONE

SCORREVOLEZZA

INFLUENZATA DA:

- forma e dimensione delle particelle
- forze elettrostatiche
- umidità adsorbita
- forze di adesione e di coesione
- ANGOLO DI RIPOSO
- VELOCITA' DI FLUSSO

MISCELAZIONE

INFLUENZATA DA:

- dimensioni delle particelle
- forma delle particelle

Formulazione

obiettivo: preparati che devono rispondere a requisiti di



EFFICACIA



SICUREZZA



qualità



"Performance" biofarmaceutica

INDUSTRIA



pienamente valutabile solo con sperimentazione *in vivo*



garantita dalla riproducibilità dei lotti (*procedure di convalida*)



richiesta attività analitica di controllo

(*uniformità di peso, uniformità di contenuto, tempo di disgregazione e/o di dissoluzione secondo Farmacopea*)

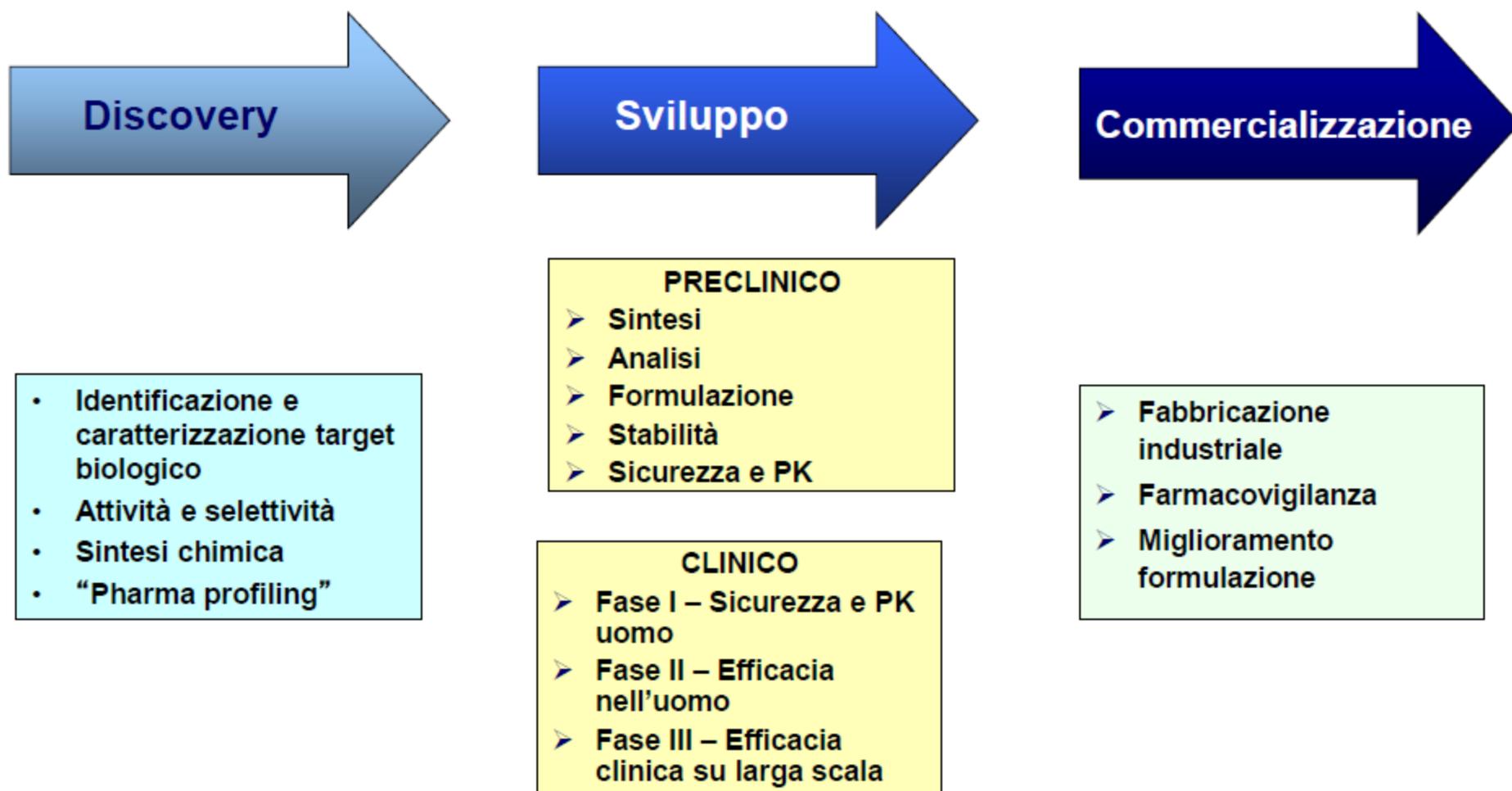
FARMACIA

?

SVILUPPO DI UN PRODOTTO FARMACEUTICO

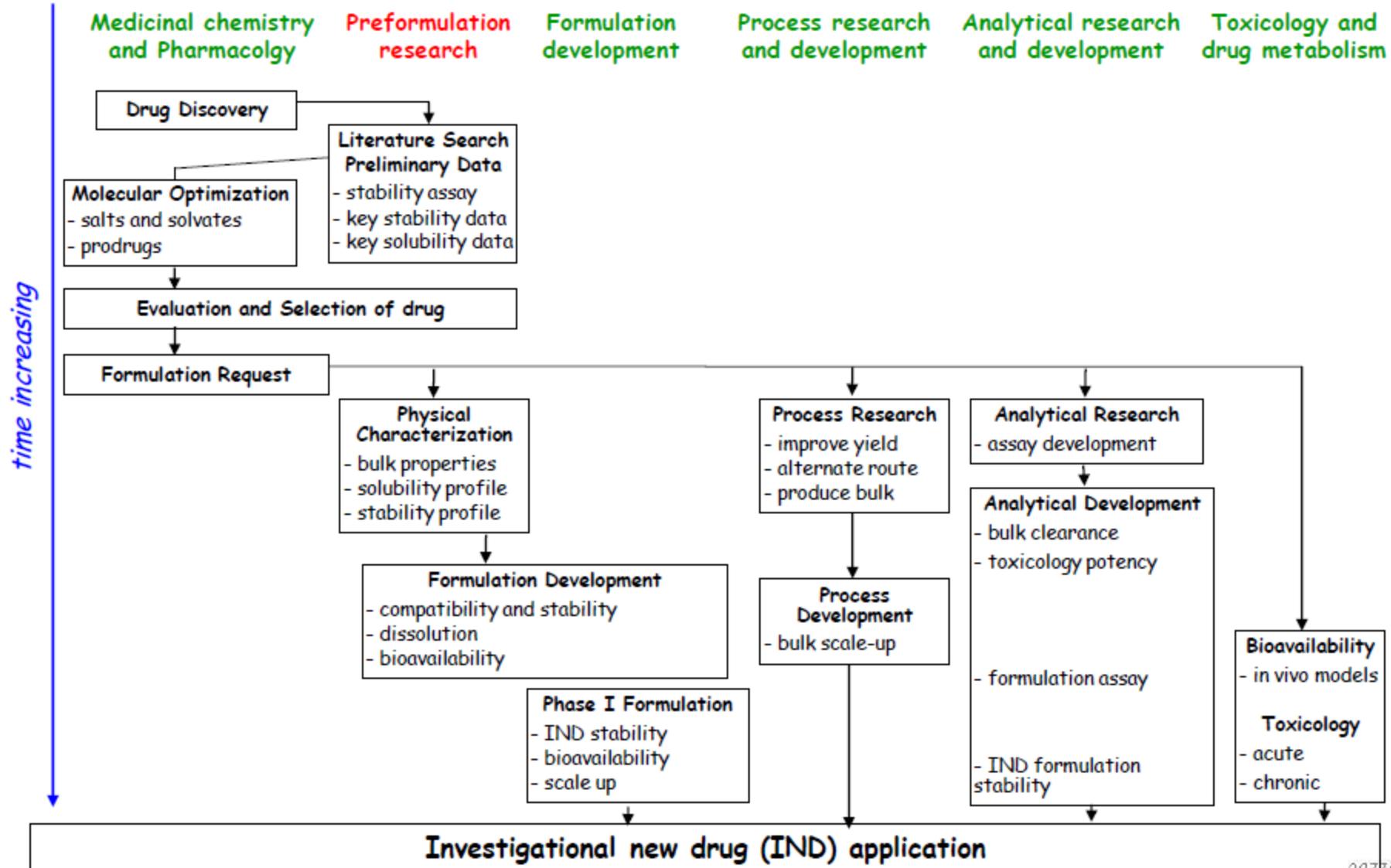
- **RICERCA:** sintesi; studi preliminari di farmacologia
- **PRESVILUPPO:** studi di preformulazione; farmacologia; farmacocinetica; tossicità; primi studi clinici
- **SVILUPPO:** studi di formulazione; tossicologia; studi clinici
- **MARKETING**

Il processo di Ricerca e Sviluppo Farmaceutico



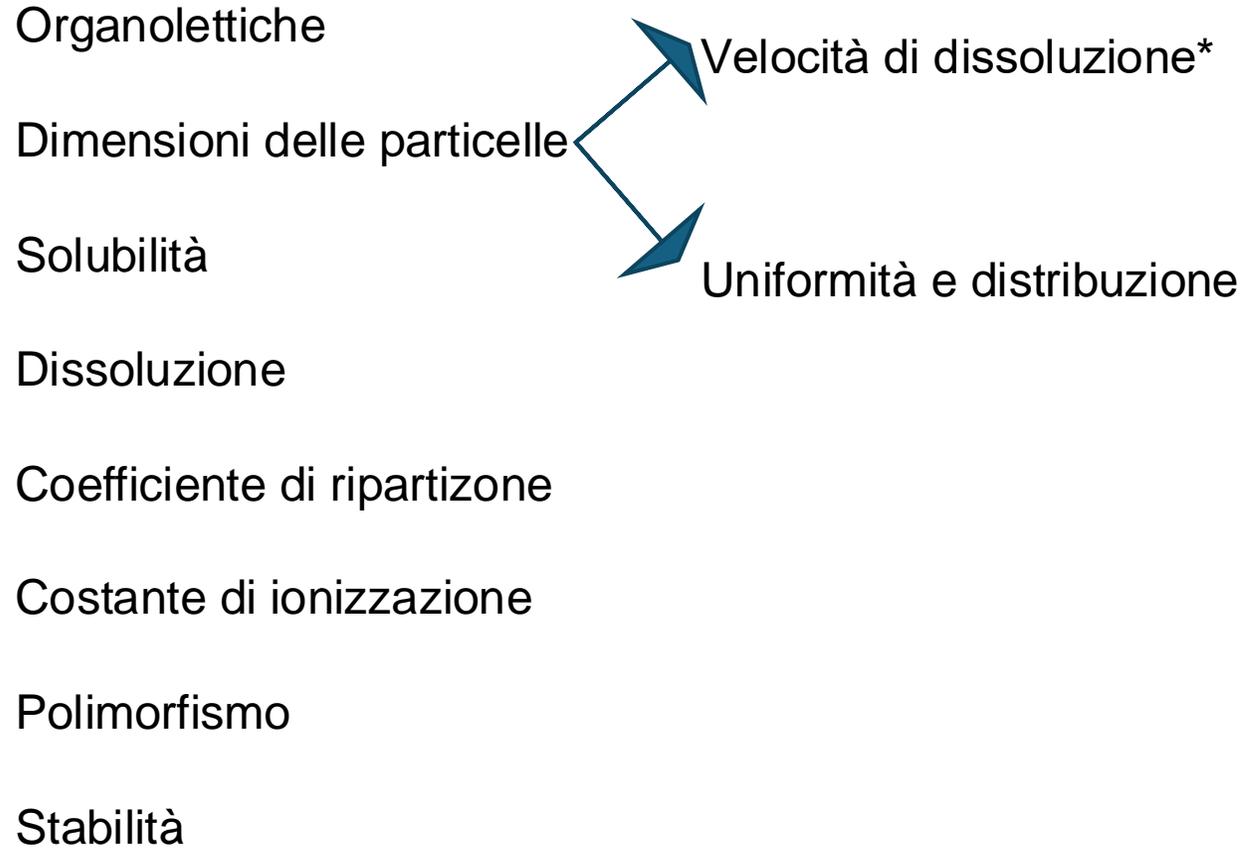
Sviluppo di un nuovo farmaco: approccio multidisciplinare

DISCIPLINES

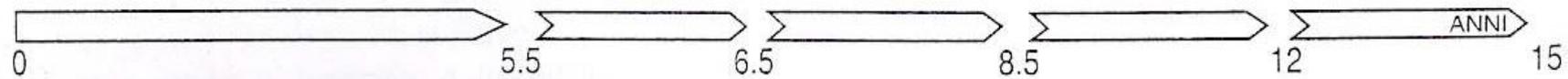
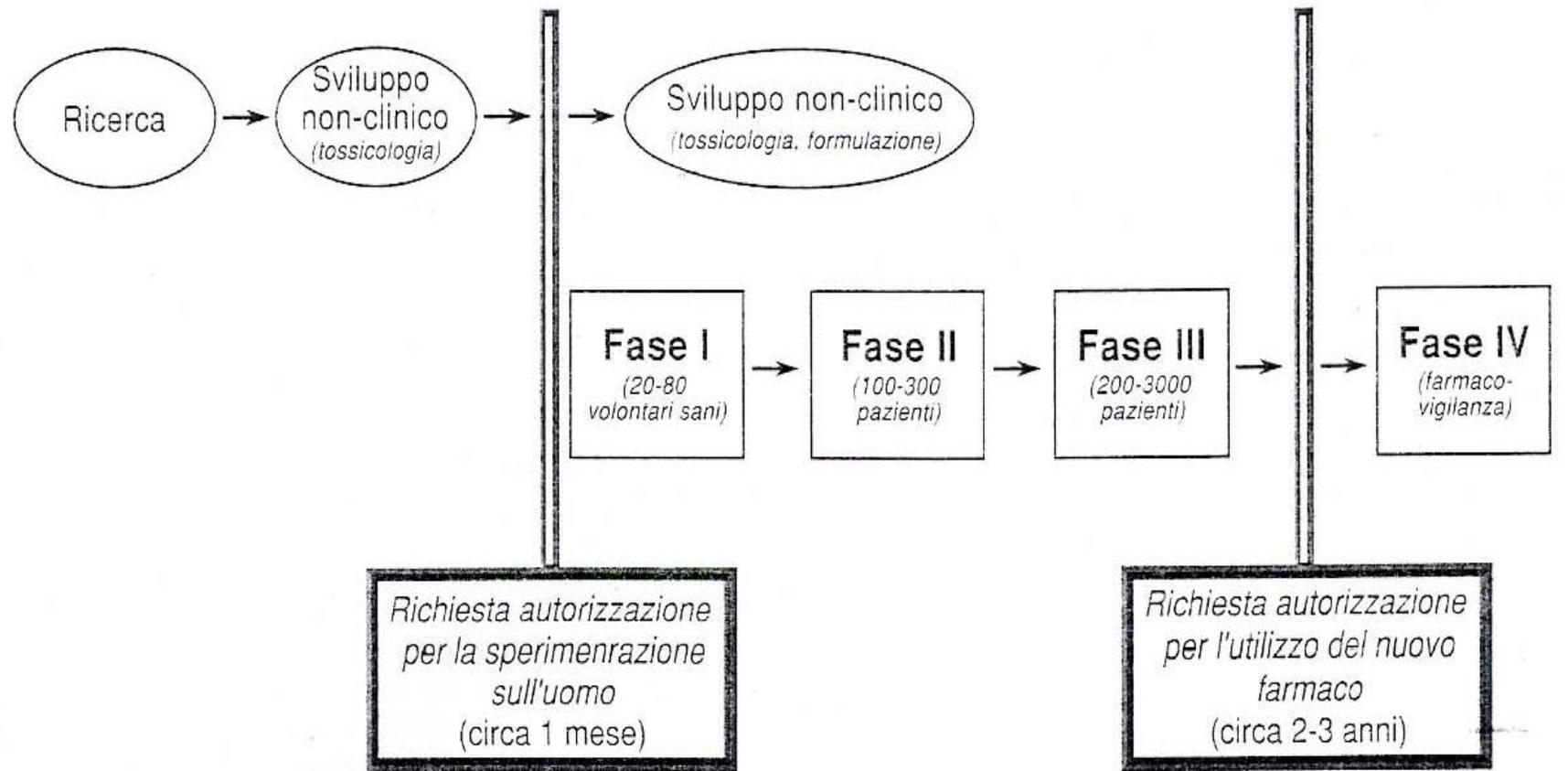


PREFORMULAZIONE

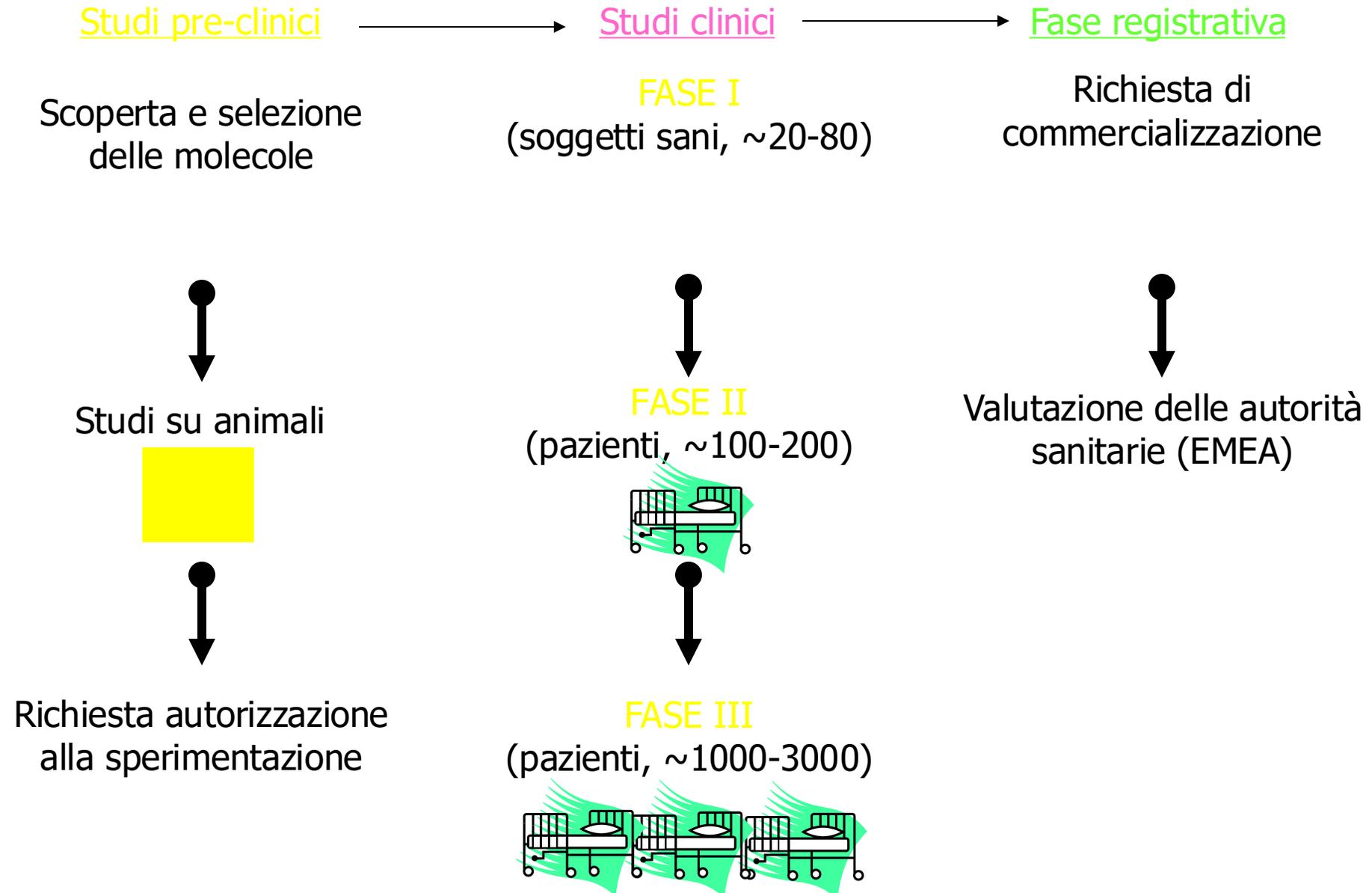
Proprietà chimico-fisiche del farmaco



*griseofulvina, fenotiazina, cloramfenicolo, difenilidantoina, tolbutamide, indometacina, spironolattone



Lo sviluppo di un farmaco



SVILUPPO DI UN PRODOTTO FARMACEUTICO

- **RICERCA** SINTESI; STUDI PRELIMINARI DI FARMACOLOGIA
- **PRESVILUPPO** STUDI DI PREFORMULAZIONE; FARMACOLOGIA; FARMACOCINETICA; TOSSICITA' ; PRIMI STUDI CLINICI
- **SVILUPPO** STUDI DI FORMULAZIONE; TOSSICOLOGIA; STUDI CLINICI
- **MARKETING**

SVILUPPO CLINICO

- **FASE I** studi su volontari sani per stabilire la tossicità
- **FASE II** studi di efficacia e sicurezza (breve durata su n° limitato di volontari)
- **FASE III** prove su larga scala su volontari malati per confermare sicur. ed efficacia
- **FASE IV** studi successivi all' AIC (farmacovigilanza)

Tabella 1.1.1 Composizione della spesa farmaceutica: confronto 2022-2021 (Tabella e Figura)

	Spesa (milioni)	Δ % 22-21	%*	%**
Spesa convenzionata netta [^]	7.675,2	1,2	22,5	32,6
<i>di cui ossigeno e vaccini</i>	85,2	3,9	0,2	0,4
Distribuzione diretta classe A	2.517,3	15,4	7,4	10,7
Distribuzione per conto classe A	2.357,7	11,5	6,9	10,0
ASL, Aziende ospedaliere, RSA e penitenziari*	10.333,4	5,5	30,3	43,9
<i>di cui ossigeno e vaccini</i>	887,7	1,2	2,6	3,8
Importazioni	41,7	-12,5	0,1	0,2
Galenici	30,8	-27,6	0,1	0,1
Extra tariffa	560,5	6,4	1,6	2,4
Spesa pubblica	23.516,7	5,5	68,9	100,0
Ticket fisso	417,1	4,7	1,2	4,2
Quota prezzo di riferimento	1.083,8	0,1	3,2	10,9
A privato	1.907,9	16,1	5,6	19,2
C con ricetta	3.523,1	1,6	10,3	35,5
SOP OTC	2.660,9	13,9	7,8	26,8
Esercizi commerciali	326,3	13,7	1,0	3,3
Spesa privata	9.919,2	7,6	29,1	100,0
Sconti	704,1	-0,6	2,1	
Totale	34.140,0	6,0	100,0	
Spesa farmaci COVID-19 (monoclonali e antivirali)	664,2			
Spesa vaccini COVID-19	2.359,1			

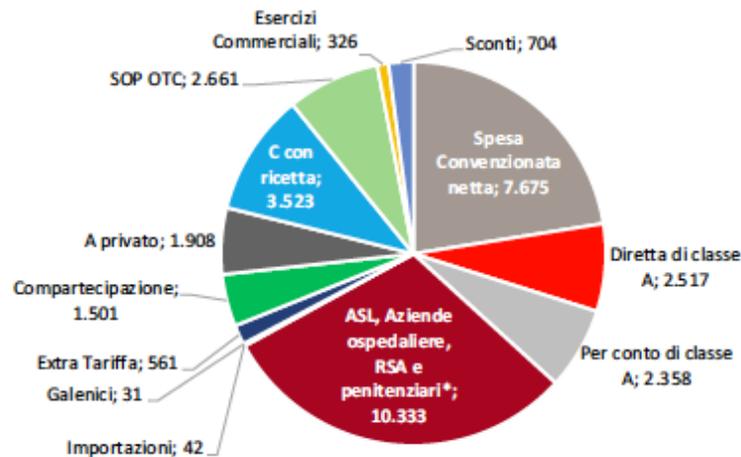
[^] comprensiva della spesa dei farmaci di classe C rimborsata (19 milioni di euro)

* non comprende la spesa per i farmaci di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto

^{*} calcolata sul totale

^{**} calcolato su totali parziali (spesa pubblica e spesa privata)

Spesa privata



Covid-19
2,3 miliardi di euro

Spesa pubblica

Figura 1.1.1 Composizione della spesa farmaceutica pubblica e della spesa farmaceutica pubblica non compresa nel tetto della spesa farmaceutica (2022)

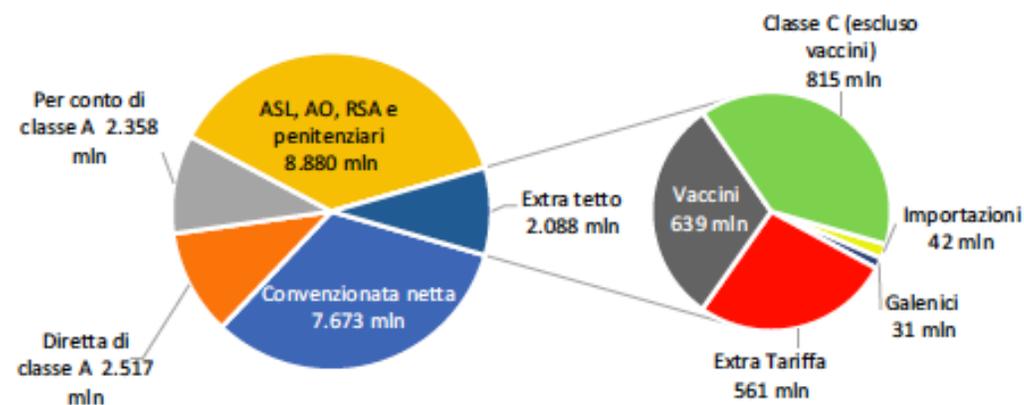
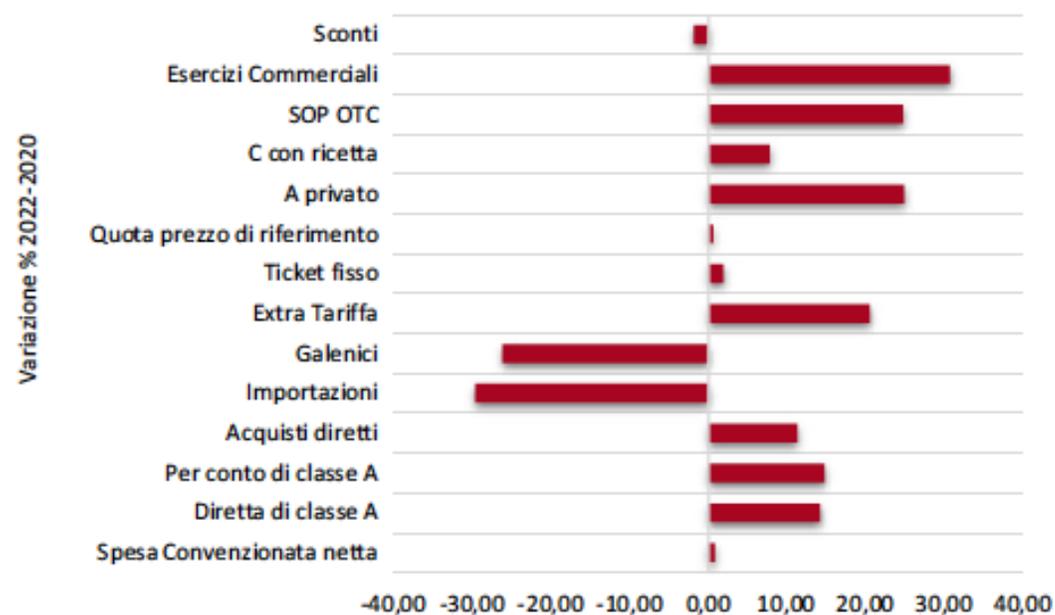


Figura 1.1.2 Variazione % 2022-2020 delle componenti della spesa farmaceutica

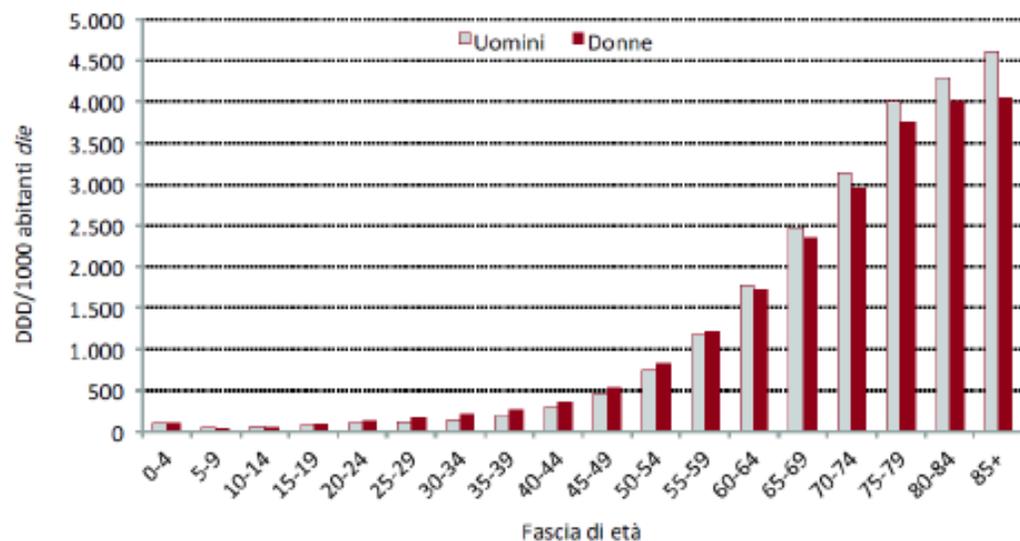


KEY MESSAGE

- 32,2 miliardi di euro è la spesa farmaceutica totale (+3,5%)
- 69,2% è rimborsata dal SSN
- aumento del +2,6% della spesa pubblica: DPC (+7,9%) e ospedale (+4,4%)
- stabile convenzionata (-0,4%) e DD (-1,1%)
- in media, per ogni cittadino, la spesa ammonta a 543,8 euro (376,3 euro spesa SSN)
- in media ogni cittadino ha assunto 1,8 dosi ogni giorno
- territorio: maggiori consumi (87%), minore spesa (41%)
- ospedale: minore consumo (13%), maggiore spesa (59%)

SPESA PER ETÀ' E GENERE TERRITORIALE

Figura 1.4.2 Andamento delle DDD/1000 abitanti *die* territoriali 2021 per età e genere



Spesa e consumo aumentano all'aumentare dell'età

≥75 anni: spesa pro capite fino a 3 volte superiori al valore medio nazionale

stabile negli ultimi 2 anni

Prevalenza d'uso: 62,8%

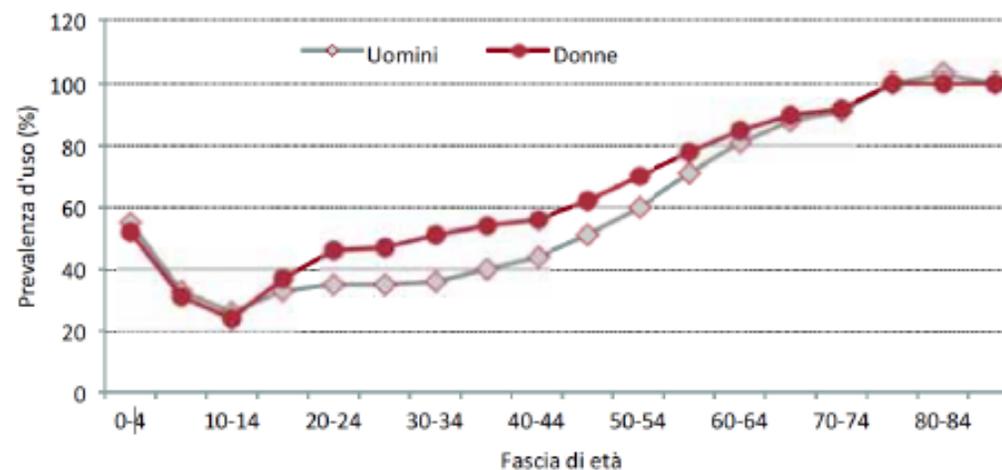
(F: 67%; M: 58%)

stabile negli ultimi 2 anni

60% (<50 anni)

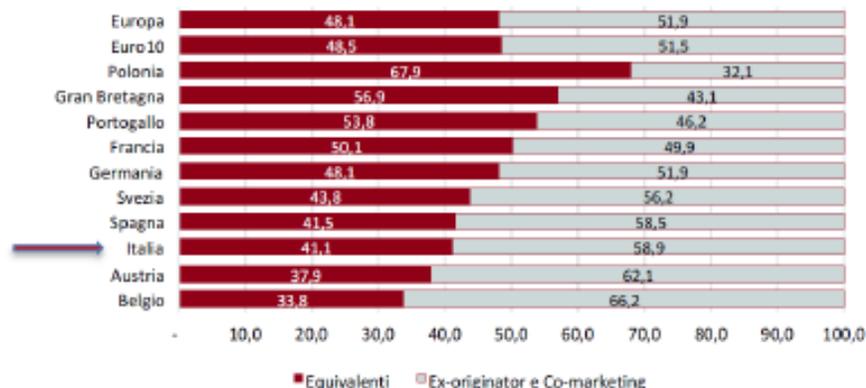
95% (>74 anni)

Figura 1.4.1 Andamento della prevalenza d'uso per età e genere dei farmaci territoriali 2021



Confronto internazionale: *uptake* di generici e biosimilari

Figura 1.9.7 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale 2021 per i farmaci a brevetto scaduto



Italia terzultimo posto per la spesa dei generici

Italia seconda per incidenza di spesa dei biosimilari

Figura 1.9.9 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa dei farmaci biosimilari 2021

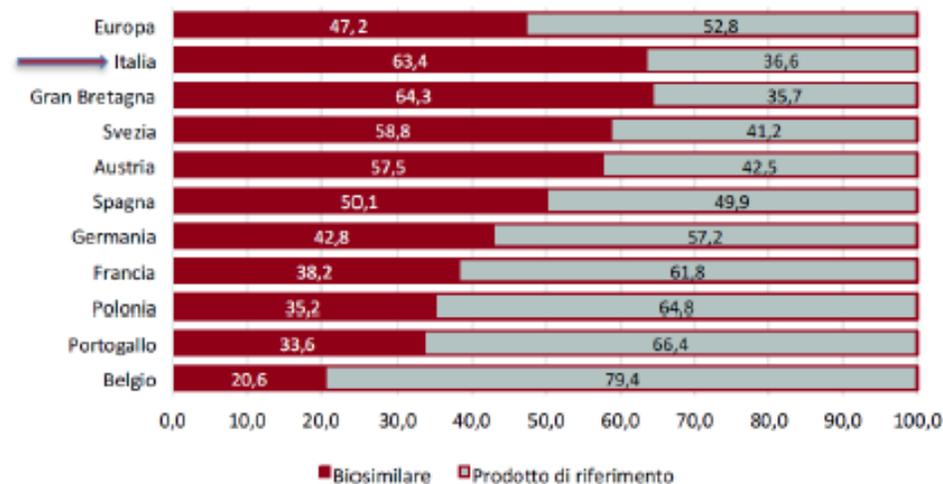
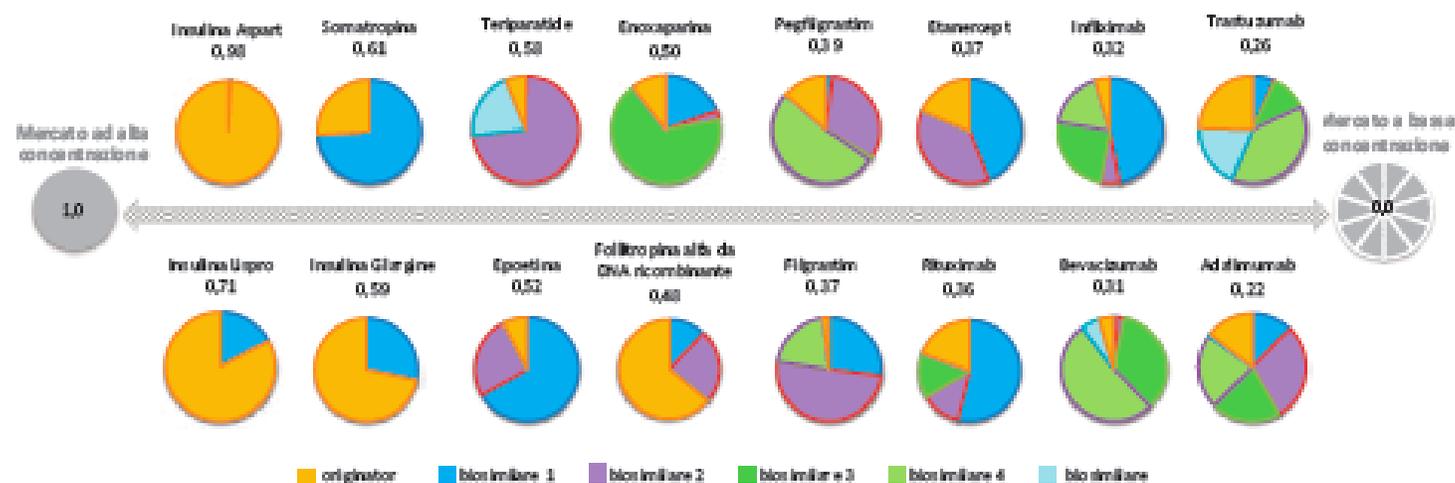
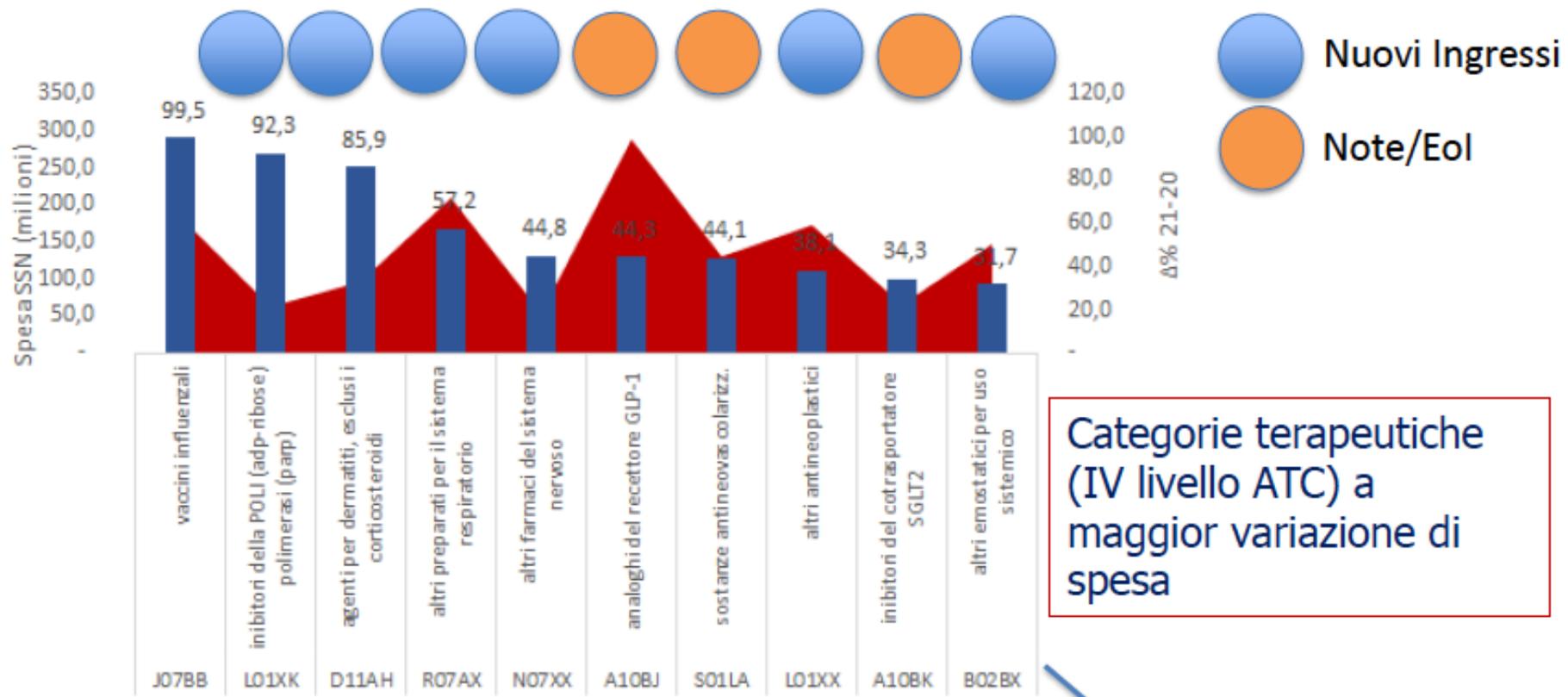


Figura 2.1.13 Biologici a brevetto scaduto: indice di Herfindahl-Hirschman (HHI) e quote di mercato per competitor (anno 2022)



Indice di Herfindahl-Hirschman (HHI): è definito come la somma dei quadrati delle quote di mercato. L'indice assume valori che variano tra 0 e 1, dove il valore massimo corrisponde a una situazione di completo monopolio, mentre valori molto bassi si ottengono in mercati nei quali c'è un numero elevato di agenti concorrenti, ciascuno dei quali detiene una piccola fetta di mercato. Al fine di poter effettuare confronti tenendo conto delle differenze di formulazione tra originator e biosimilari, i calcoli sono stati effettuati sulle dosi giornaliere definite (DDD) di ciascun medicinale così da ottenere una dose giornaliera standardizzata.

Spesa: quali sono i maggiori cambiamenti nel 2021?



Categorie terapeutiche (IV livello ATC) a maggior variazione di spesa

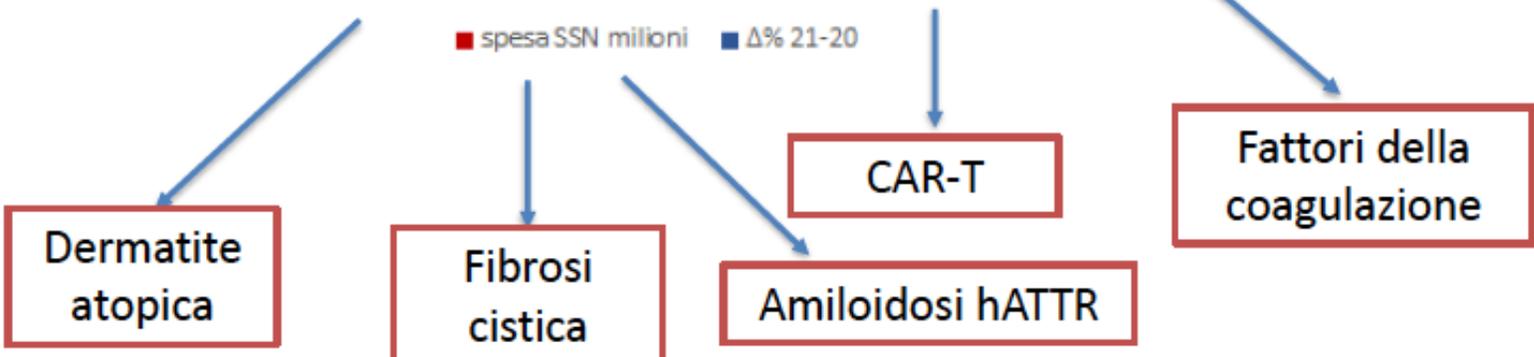


Figura 5.2.2 Confronto numero farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata EMA e AIFA al 31 dicembre 2021

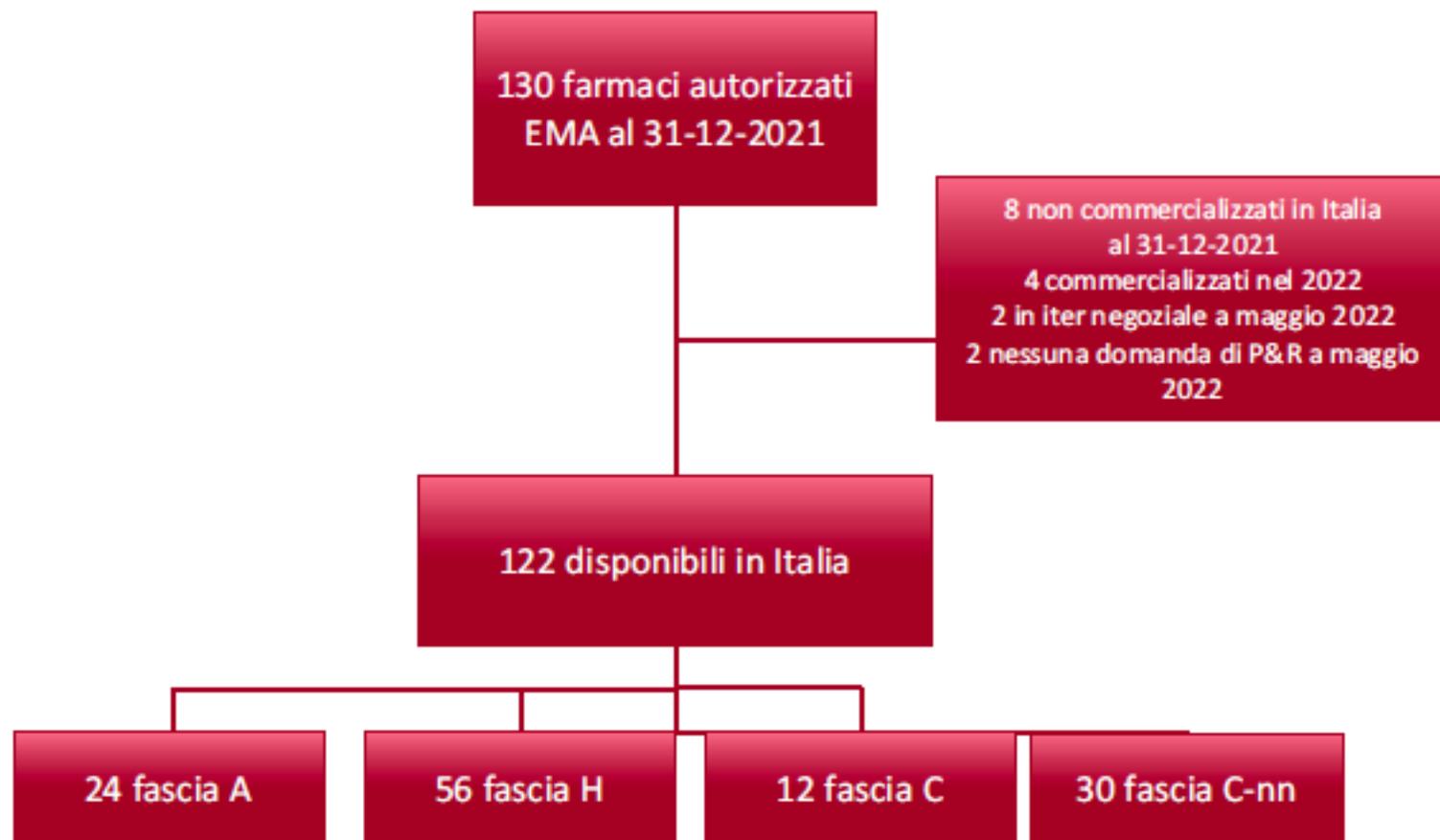


Figura 2.1.1 Spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN distinti per copertura brevettuale nell'anno 2021

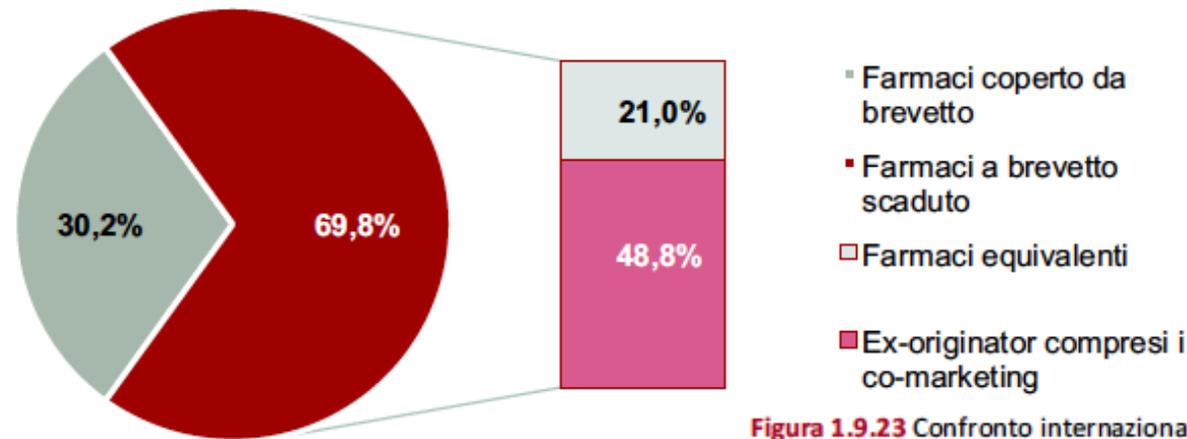


Figura 1.9.23 Confronto internazionale del prezzo dei farmaci a brevetto scaduto e coperti da brevetto tra il 2015 e il 2022 (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale ed ospedaliera

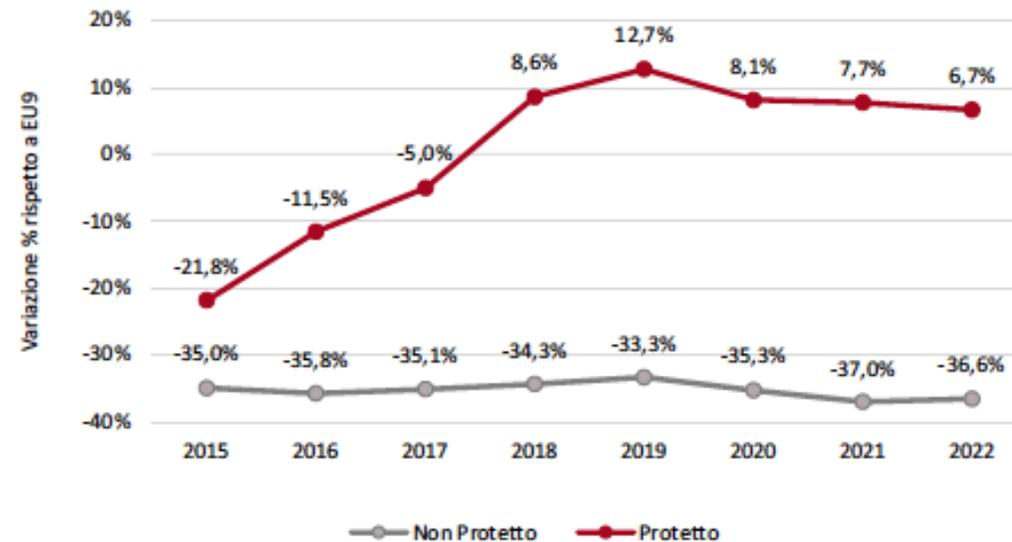


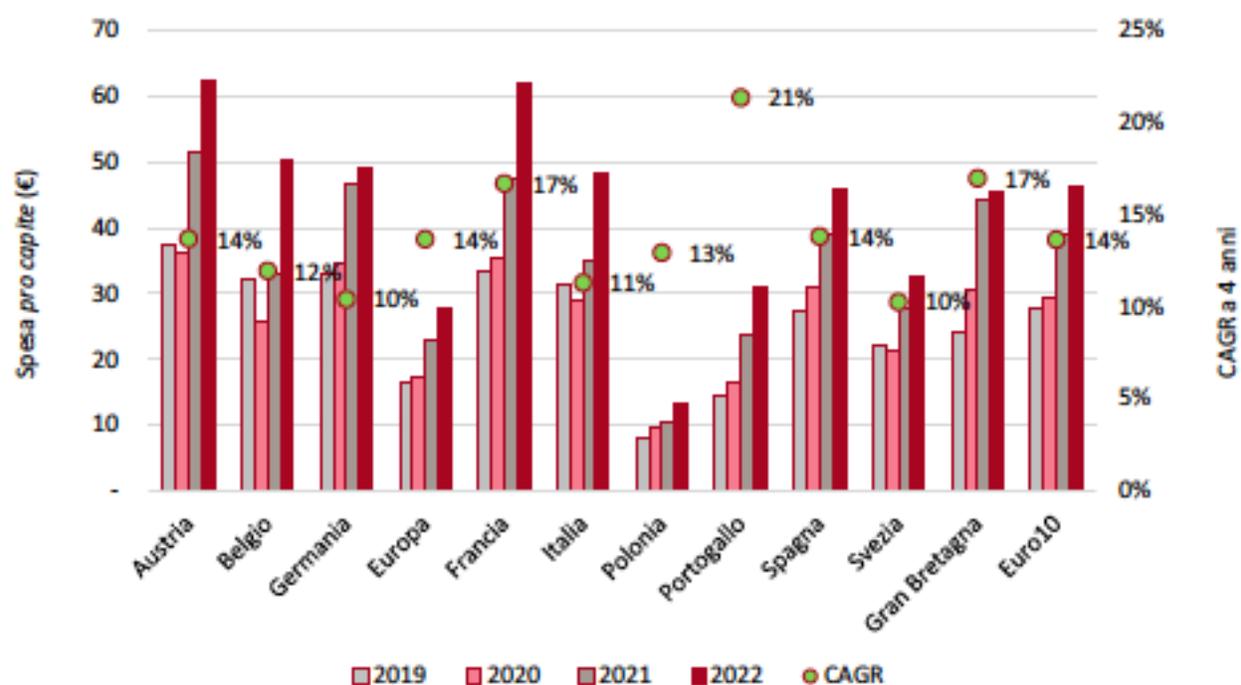
Tabella 1.9.19 Distribuzione percentuale dei consumi (Standard Units) dei biosimilari per Paese e molecola

Molecole	Italia	Austria	Belgio	Franca	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa
adalimumab	81%	19%	31%	45%	76%	99%	65%	66%	88%	86%	63%
bevacizumab	91%	97%	34%	97%	85%	96%	76%	81%	79%	22%	81%
eparine basso PM	77%	60%	4%	7%	46%	0%	59%	51%	0%	70%	39%
epoetina	94%	67%	4%	63%	94%	100%	93%	92%	98%	13%	87%
etanercept	76%	26%	27%	48%	79%	79%	52%	52%	85%	85%	60%
filgrastim	98%	100%	29%	97%	84%	99%	95%	96%	97%	100%	94%
follitropina	55%	40%	76%	68%	63%	76%	70%	75%	55%	49%	45%
infliximab	95%	94%	55%	83%	80%	100%	89%	82%	94%	97%	81%
insulina aspart	1%			2%	1%	14%			5%	0%	3%
insulina glargine	30%	34%	7%	42%	26%	44%	21%	33%	55%	20%	24%
insulina lispro	12%	0%			10%	56%			52%	1%	10%
pegfilgrastim	86%	49%	24%	80%	54%	100%	99%	90%	99%	95%	73%
rituximab	91%	92%	27%	87%	86%	99%	77%	89%	91%	95%	87%
somatropina	21%	35%	41%	38%	34%	99%	61%	11%	30%	29%	26%
teriparatide	70%	74%		48%	43%		7%	52%	67%	91%	52%
trastuzumab	86%	82%	13%	48%	63%	46%	56%	77%	89%	41%	55%

Farmaci orfani

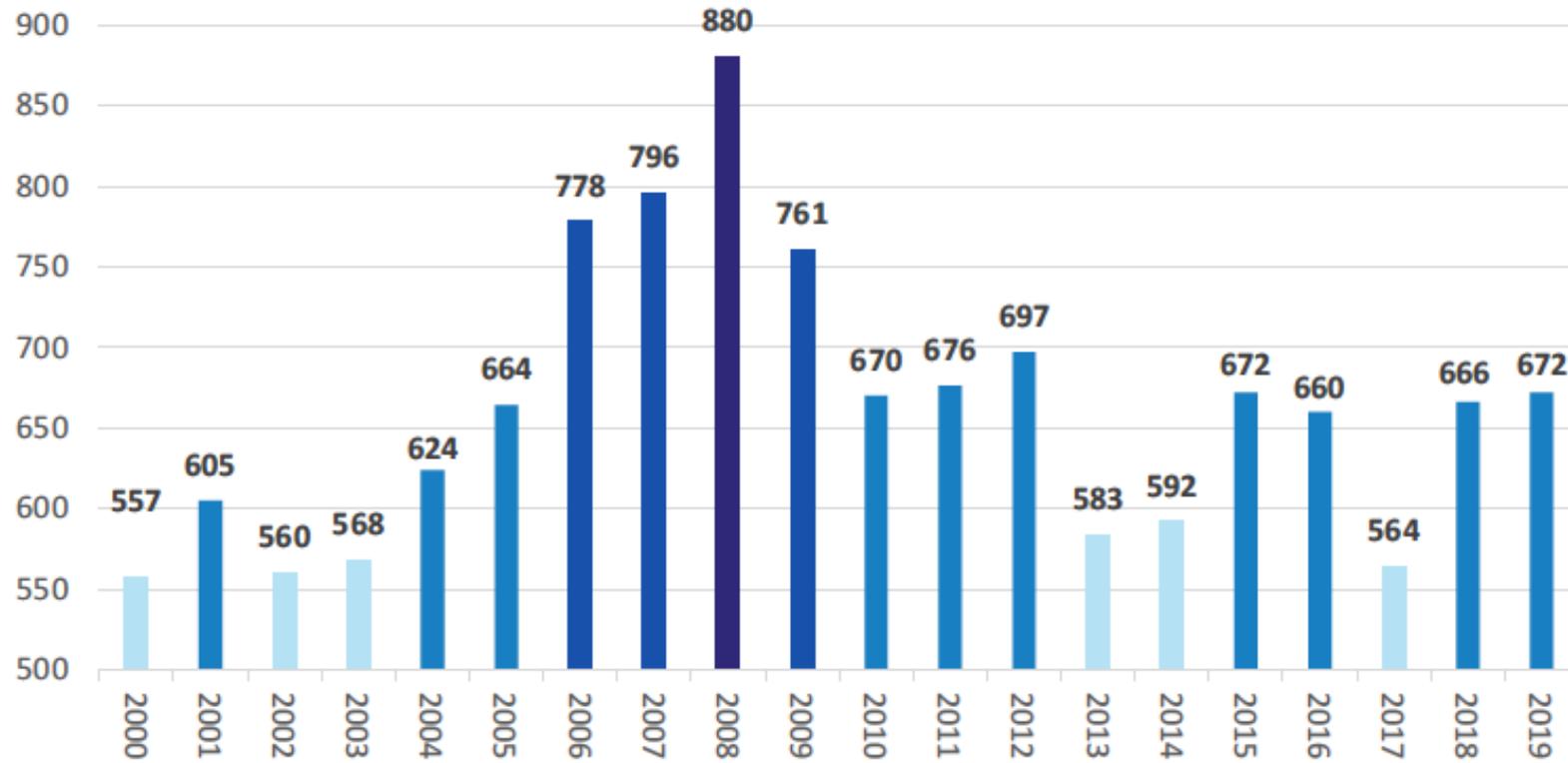
L'Italia, con 48,2 euro *pro capite*, risulta al 5° posto per la spesa dei farmaci orfani, dopo Austria (62,3 euro), Francia (62,0 euro), Belgio (50,3 euro) e Germania (49,3 euro; Figura 1.9.12). Tutti i Paesi mostrano un andamento crescente della spesa negli anni 2021 e 2022. Nel 2022 la spesa *pro capite* a livello europeo è stata pari a 27,6 euro con una variazione rispetto al 2021 del +20%. I Paesi che hanno registrato le maggiori variazioni rispetto al 2021 sono stati Belgio (+52,4%), Francia (+30,5%) e Italia (+37,0%). La variazione media annua (CAGR) nel periodo 2019-2022 a livello europeo è stata pari al +14% e i paesi con le più elevate variazioni sono stati Portogallo (+21%), Gran Bretagna (+17%) e Francia (+17%).

Figura 1.9.12 Andamento della spesa *pro capite* per farmaci orfani nel periodo 2019-2022



Sperimentazioni Cliniche in Italia 2019 (Rapporto AIFA 2020)

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente per anno



Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234

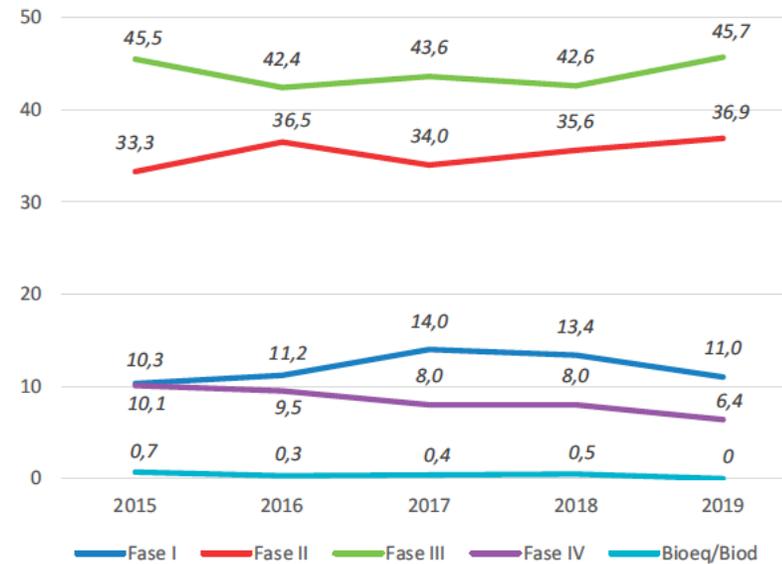
Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672
2016	74	11,2	241	36,5	280	42,4	63	9,5	2	0,3	660
2017	79	14,0	192	34,0	246	43,6	45	8,0	2	0,4	564
2018	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666
2019	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	0	0,0	672
Totale	385	11,9	1.142	35,3	1.423	44,0	272	8,4	12	0,4	3.234

* In questa e tutte le tabelle successive l'intestazione Fase I comprende anche le fasi I-II e I-III e l'intestazione Fase II comprende anche le fasi II-III.

** Bioeq/Biod: studi di bioequivalenza/biodisponibilità.

Figura B

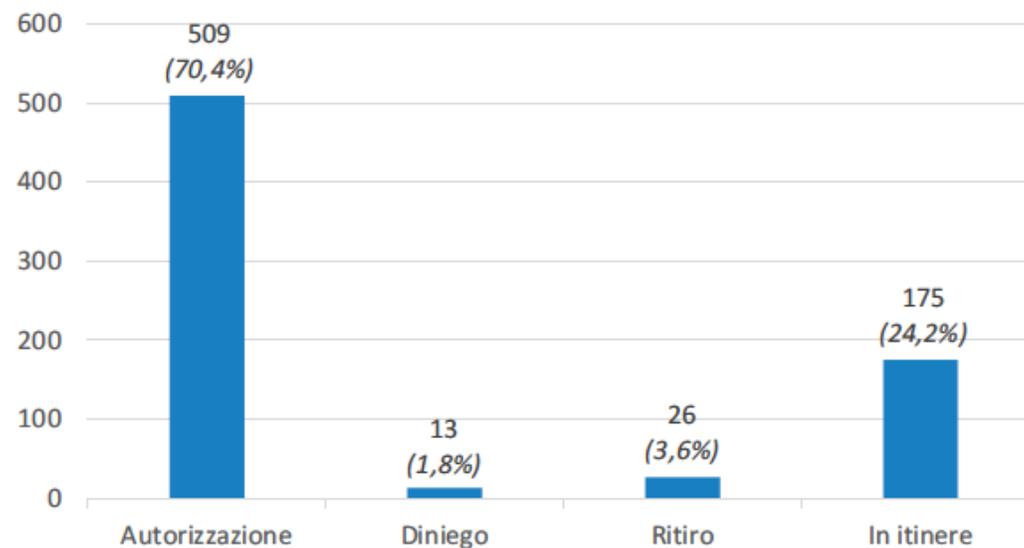
Sperimentazioni per anno e fase (%)
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234



Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC presentate in Italia **	% Italia / UE	SC autorizzate in Italia ***	% Italia / UE
2015	3.918	744	19,0	672	17,2
2016	3.255	767	23,6	660	20,3
2017	3.125	669	21,4	564	18,0
2018	3.256	716	22,0	666	20,5
2019	3.048	722	23,7	672	22,0

Sperimentazioni presentate nel 2019 per esito
SC presentate nel 2019: 723



Sperimentazioni per area terapeutica

SC autorizzate nel 2019: 672

Area terapeutica		2019				
		SC	%	% cum.	Δ assoluta 2019/2018	Δ % 2019/2018
1	Neoplasie	268	39,9	39,9	8	0,8
2	Malattie del sistema nervoso	57	8,5	48,4	-11	-1,7
3	Malattie del sistema immunitario	46	6,8	55,2	7	1,0
4	Malattie del sistema ematico e linfatico	40	6,0	61,2	-4	-0,7
5	Malattie dell'apparato digerente	30	4,5	65,6	-6	-0,9
6	Malattie del sistema cardiovascolare	27	4,0	69,6	-9	-1,4
7	Malattie della pelle e del tessuto connettivo	23	3,4	73,1	6	0,9
8	Malattie delle vie respiratorie	23	3,4	76,5	3	0,4
9	Malattie del metabolismo e della nutrizione	22	3,3	79,8	2	0,3
10	Malattie del sistema muscoloscheletrico	22	3,3	83,0	9	1,3
11	Malattie virali	22	3,3	86,3	6	0,9
12	Malattie dell'occhio	17	2,5	88,8	1	0,1
13	Malattie del sistema endocrino	16	2,4	91,2	7	1,0
14	Malattie e anomalie neonatali	15	2,2	93,5	4	0,6
15	Disturbi mentali	6	0,9	94,3	-3	-0,5
16	Infezioni batteriche e micotiche	6	0,9	95,2	-4	-0,6
17	Fenomeni genetici	5	0,7	96,0	3	0,4
18	Fenomeni del sistema immunitario	4	0,6	96,6	1	0,1
19	Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	4	0,6	97,2	-4	-0,6
20	Anestesia e analgesia	3	0,4	97,6	-1	-0,2
21	Diagnosi	3	0,4	98,1	1	0,1
22	Fenomeni fisiologici dell'apparato circolatorio e respiratorio	3	0,4	98,5	3	0,4
23	Fenomeni metabolici	2	0,3	98,8	-1	-0,2
24	Segni e sintomi di condizioni patologiche	2	0,3	99,1	-4	-0,6
25	Comportamento e meccanismi comportamentali	1	0,1	99,3	1	0,1
26	Fenomeni fisiologici	1	0,1	99,4	-2	-0,3
27	Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale	1	0,1	99,6	-1	-0,2
28	Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	1	0,1	99,7	0	0,0
29	Malattie dell'apparato urogenitale maschile	1	0,1	99,9	-2	-0,3
30	Odontoiatria	1	0,1	100,0	1	0,1
	Totale	672	100,0			

Sperimentazioni per tipologia di medicinale
SC autorizzate nel 2019: 672

Tipologia	2019	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	385	57,3
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	256	38,1
ATIMPs	24	3,6
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	7	1,0
Totale	672	100,0

Sperimentazioni COVID-19 presentate nel 2020 per esito dell'iter autorizzativo e fase

SC presentate nel 2020: 252

Esito	Fase I		Fase II		Fase II/III		Fase III		Fase NA		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	1	20,0	17	32,1	7	50,0	19	70,4	0	0,0	44	17,5
Diniego	1	20,0	32	60,4	4	28,6	6	22,2	87	56,9	130	51,6
Ritiro	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	0,7	2	0,8
Non valutabile	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	9	5,9	10	4,0
Sospeso	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	3,9	8	3,2
In valutazione	1	20,0	2	3,8	3	21,4	2	7,4	50	32,7	58	23,0
Totale	5	2,0	53	21,0	14	5,6	27	10,7	153	60,7	252	100,0

Figura N

Sperimentazioni COVID-19 presentate nel 2020 per esito

SC presentate nel 2020: 252

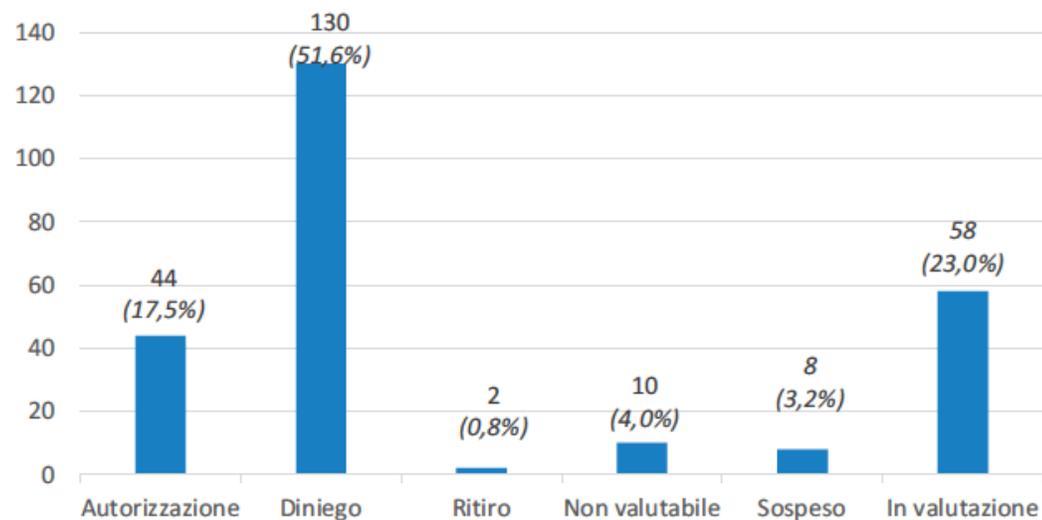


Tabella 31

Sperimentazioni COVID 19 per classificazione terapeutica e fase
 SC autorizzate: 44 di cui 41 (93,2%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC	%	Fase I		Fase II		Fase III	
			SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	25	41,7	0	0,0	19	76,0	6	24,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	12	20,0	0	0,0	2	16,7	10	83,3
P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	8	13,3	0	0,0	2	25,0	6	75,0
B Sangue e organi emopoietici	6	10,0	0	0,0	2	33,3	4	66,7
M Sistema muscolo-scheletrico	3	5,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3
N Sistema nervoso	2	3,3	0	0,0	1	50,0	1	50,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	2	3,3	0	0,0	1	50,0	1	50,0
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	1	1,7	0	0,0	1	100,0	0	0,0
S Organi di senso	1	1,7	0	0,0	1	100,0	0	0,0
Totale	60	100,0	0	0,0	31	51,7	29	48,3

La stessa sperimentazione può coinvolgere più farmaci in test e quindi essere conteggiata in diverse classificazioni ATC.

MEDICINALI AUTORIZZATI 2020

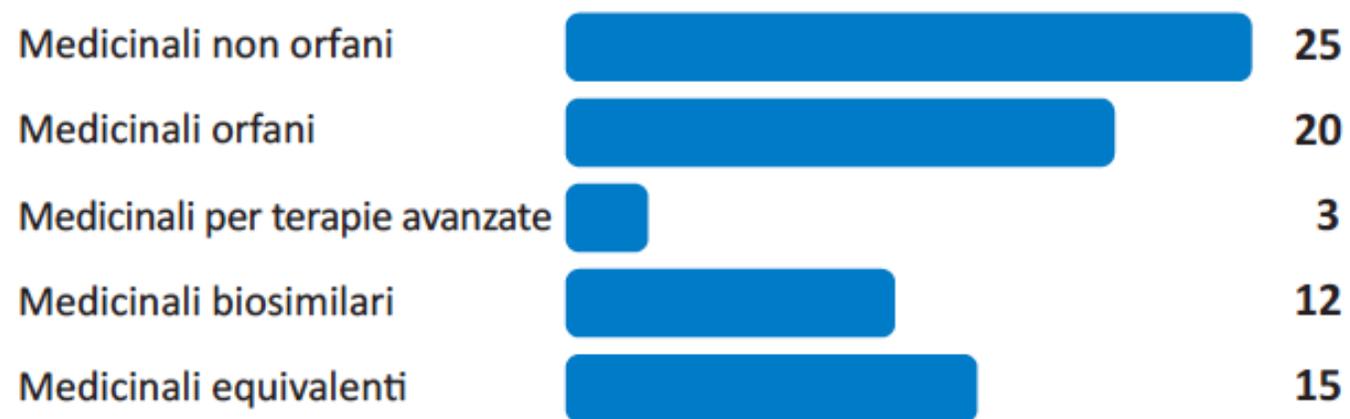


Figura 1.1 Nuovi medicinali e nuove indicazioni terapeutiche con parere positivo di EMA nel 2020.

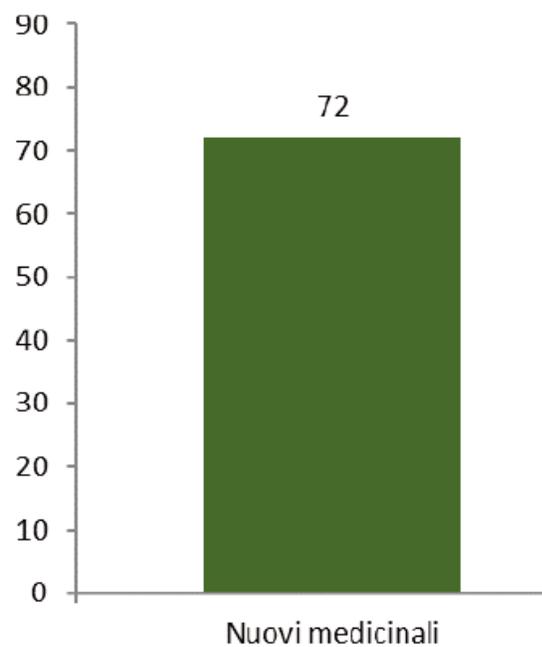
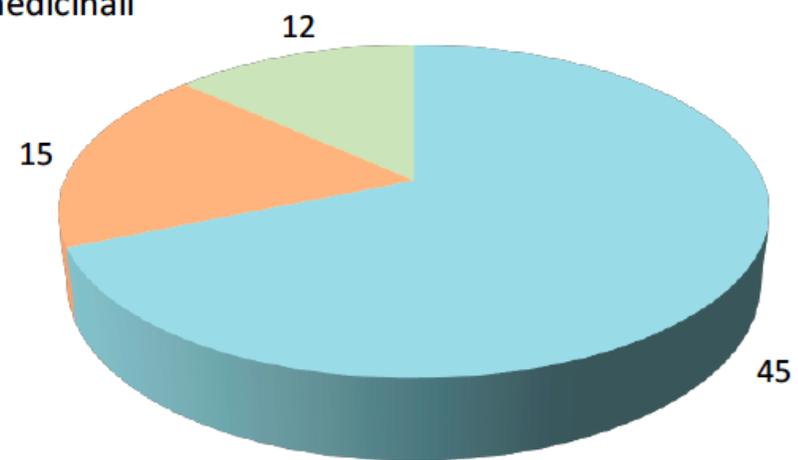


Figura 1.2 Nuovi medicinali con parere positivo di EMA nel 2020, divisi per tipologia.

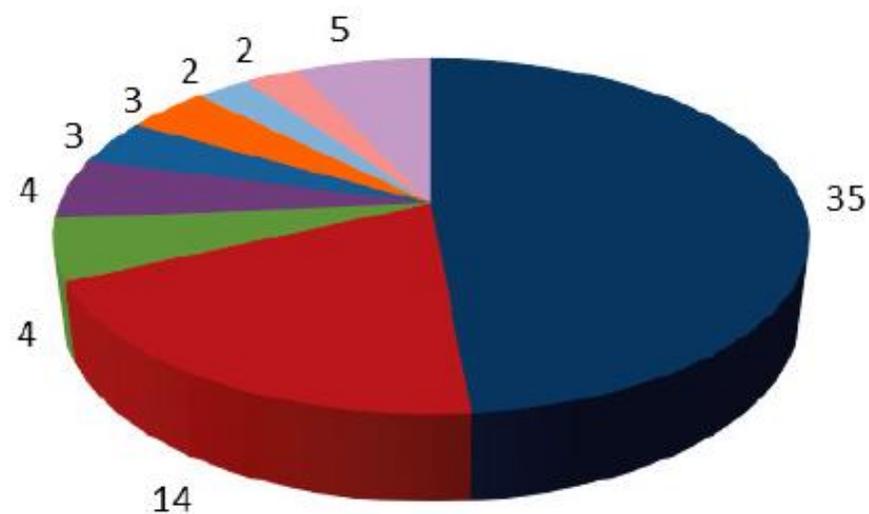
Totale: 72 medicinali



■ Nuove sostanze attive ■ Generici ■ Biosimilari

Figura 1.3 Nuovi medicinali con parere positivo di EMA nel 2020, divisi per ATC.

Totale: 72 medicinali



■ Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori

■ Apparato gastrointestinale e metabolismo

■ Sistema cardiovascolare

■ Sistema nervoso

■ Altro

■ Antinfettivi ad uso sistemico

■ Sangue e organi emopoietici

■ Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

■ ATC in attesa di assegnazione

L'uso dei Farmaci in Italia rapporto annuale 2021 a cura di
AIFA

Figura 1.1.1 Spesa farmaceutica nel periodo 1985-2021 (Figura e Tabella)

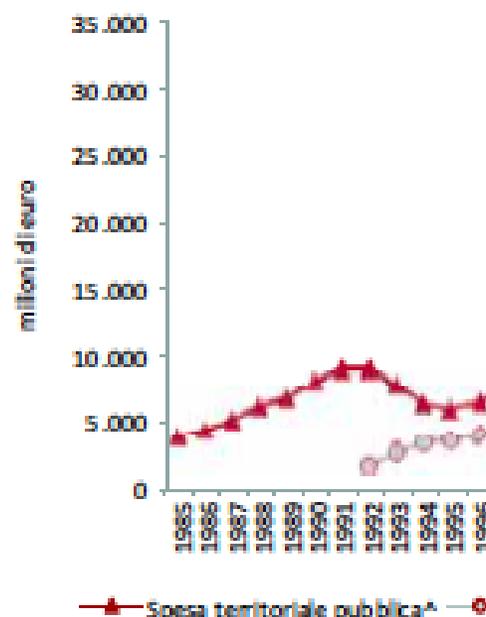
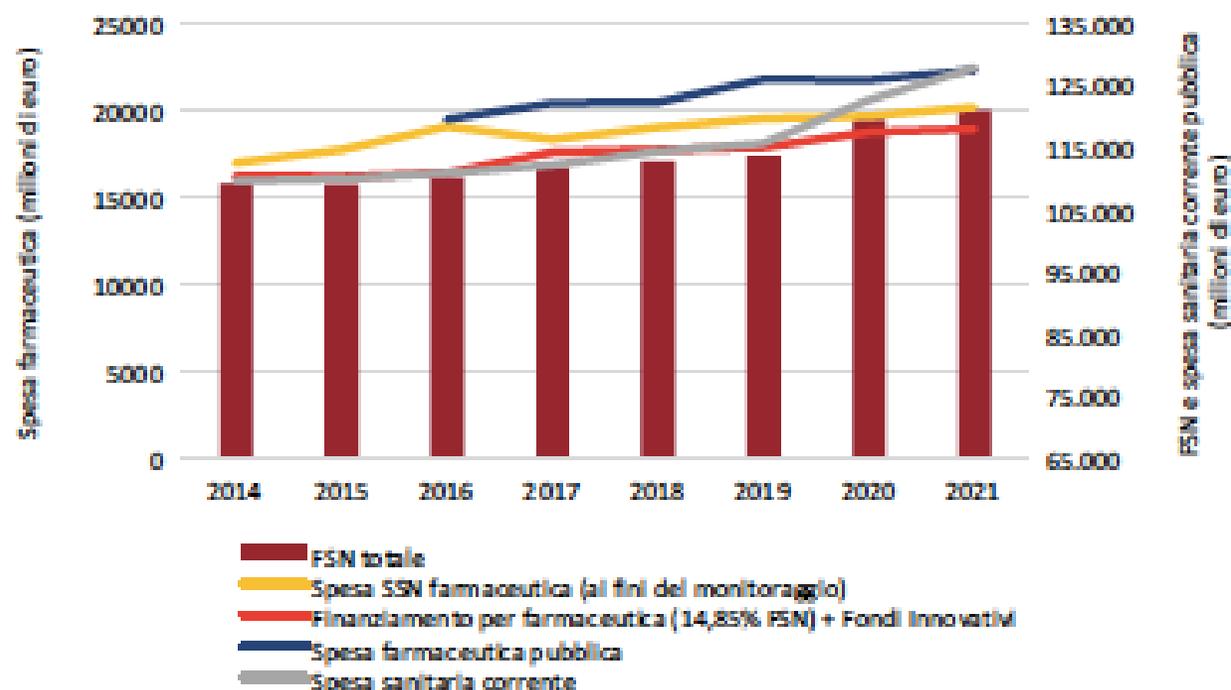


Figura 1.1.2 Andamento del FSN, della spesa sanitaria, del finanziamento della spesa farmaceutica e della spesa farmaceutica a carico del SSN nel periodo 2014-2021



Fonte: Per la spesa sanitaria 2014-2017 elaborazione AIFA dei dati provenienti da: MEF-Monitoraggio della spesa sanitaria- Rapporto N.8. Per gli anni 2018-2021 è stato utilizzato il dato pubblicato nel DEF 2022.

La spesa SSN farmaceutica ai fini del monitoraggio include:

- la spesa convenzionata netta, cioè quella al netto degli sconti versati dalle farmade, del payback 1,83% versato alle regioni al lordo del ticket regionali;
- spesa acquisti diretti dei medicinali di fascia A e H al netto dei vaccini e del payback, inclusa la spesa dei farmaci innovativi.

La spesa farmaceutica pubblica include la spesa convenzionata netta, gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche compreso ossigeno e vaccini, farmaci di classe C e C-NN, i farmaci importati dall'estero, le preparazioni galeniche e la spesa extra DRG.

Figura 1.2.1 Composizione della spesa farmaceutica territoriale: confronto 2014-2021

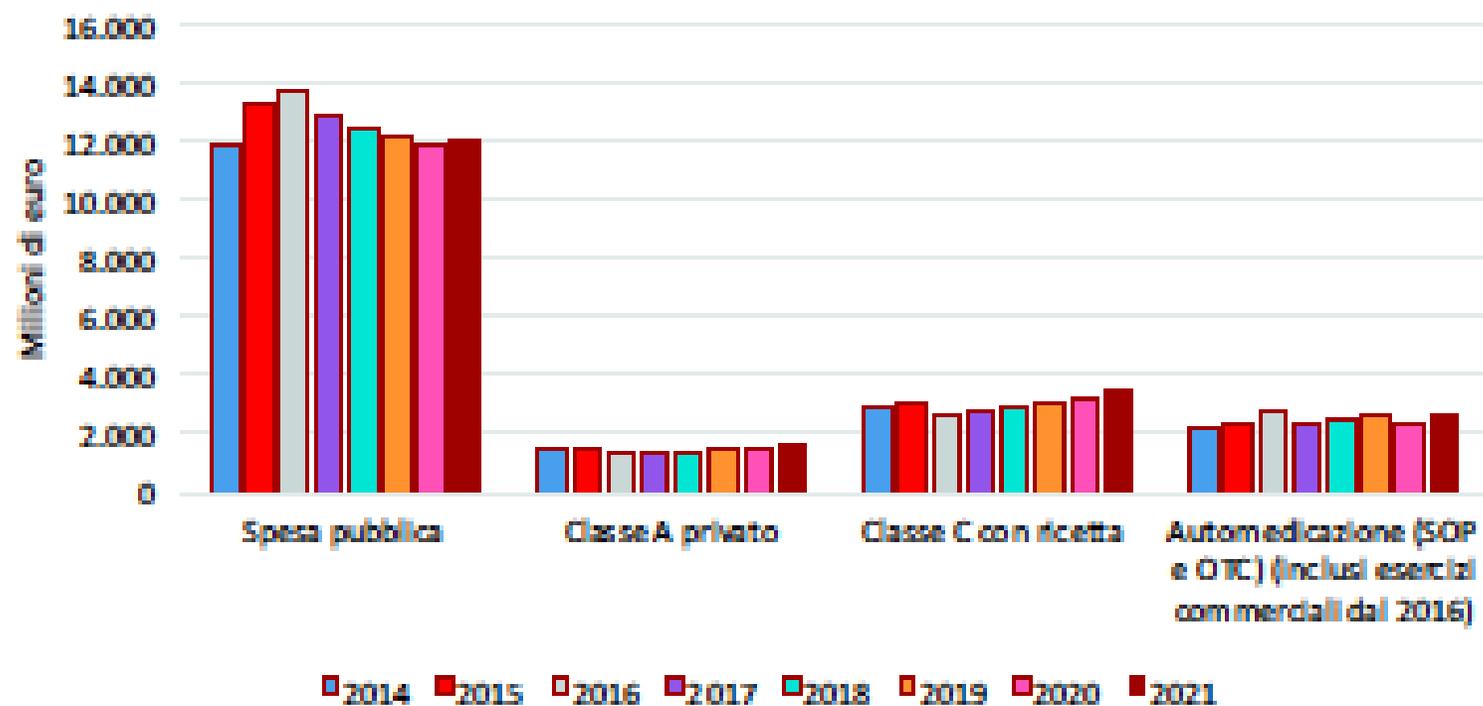
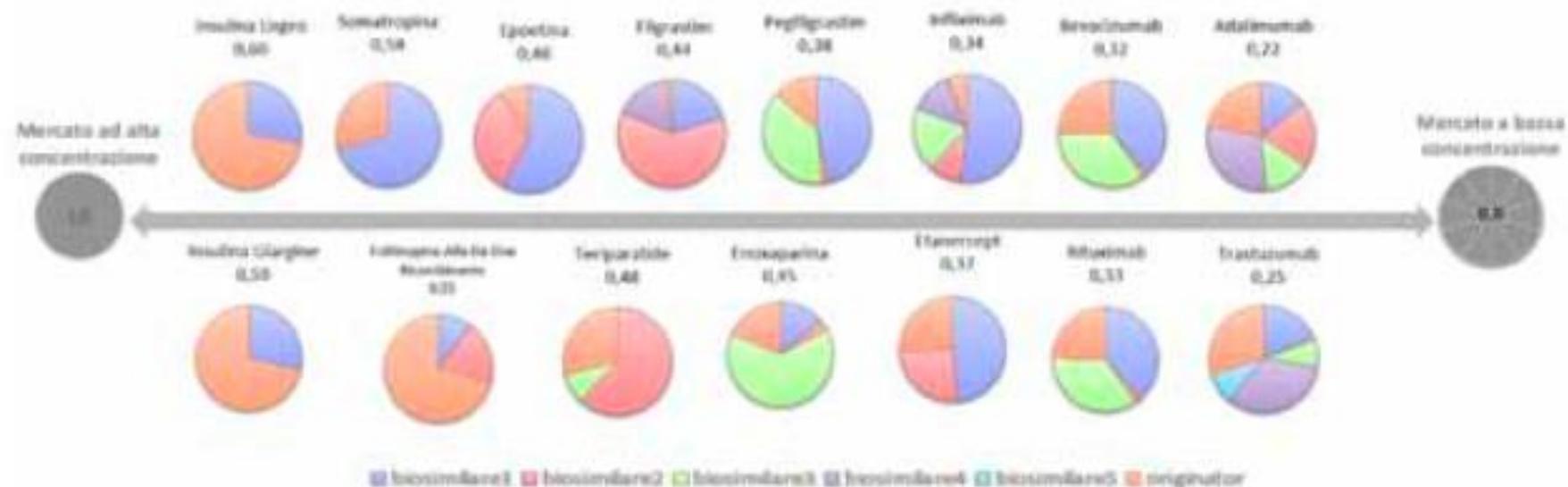
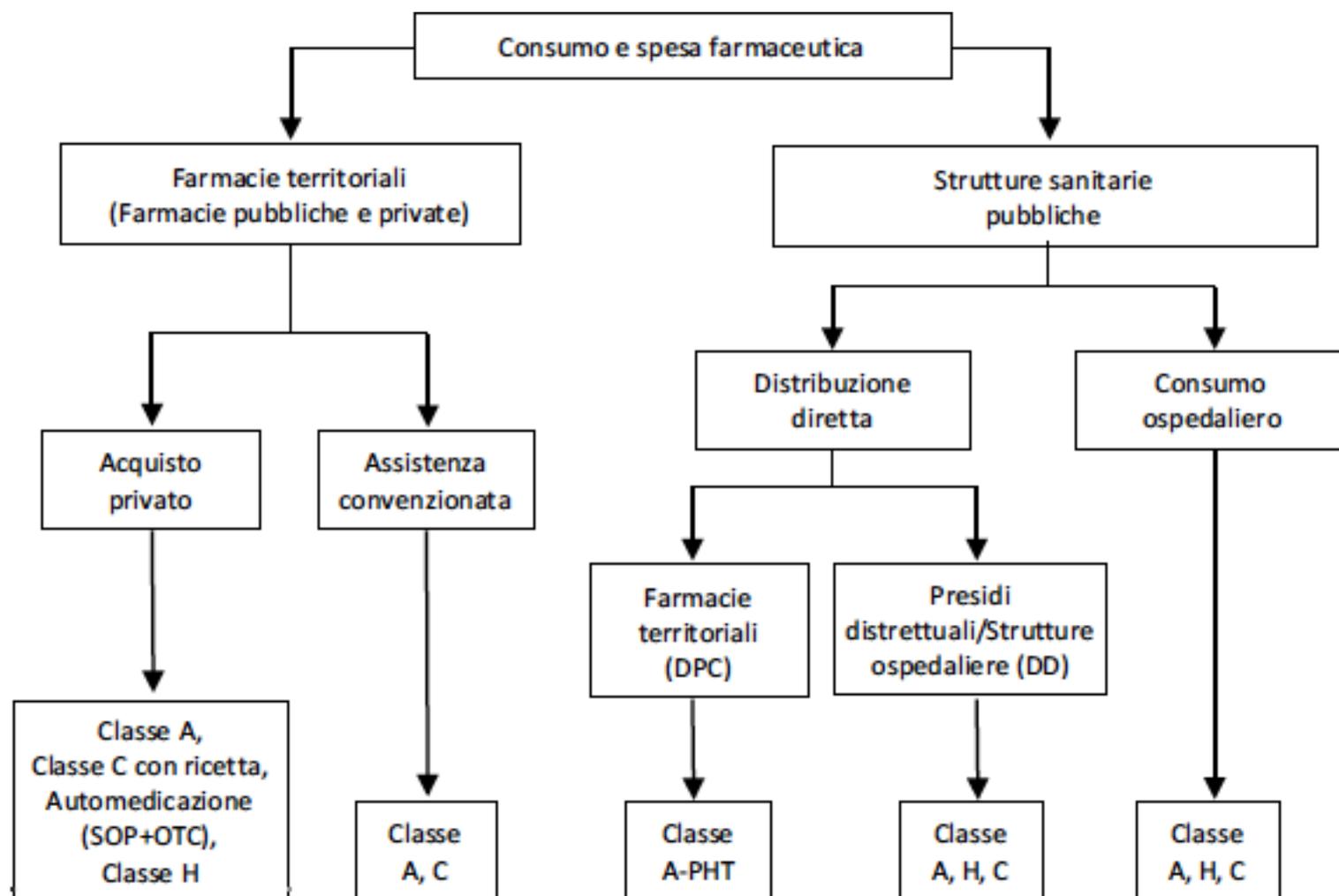


Figura 2.1.8. Biologici a brevetto scaduto: indice di Herfindahl-Hirschman (HHI) e quote di mercato per competitor (anno 2021)





FARMACOPEA

Europea: PE

Italiana: FUI

EUROPEA:

22 Luglio 1964 otto paesi di cui 1 non comunitario firmarono la *CONVENZIONE PER L'ELABORAZIONE DELLA PE* con 2 scopi fondamentali:

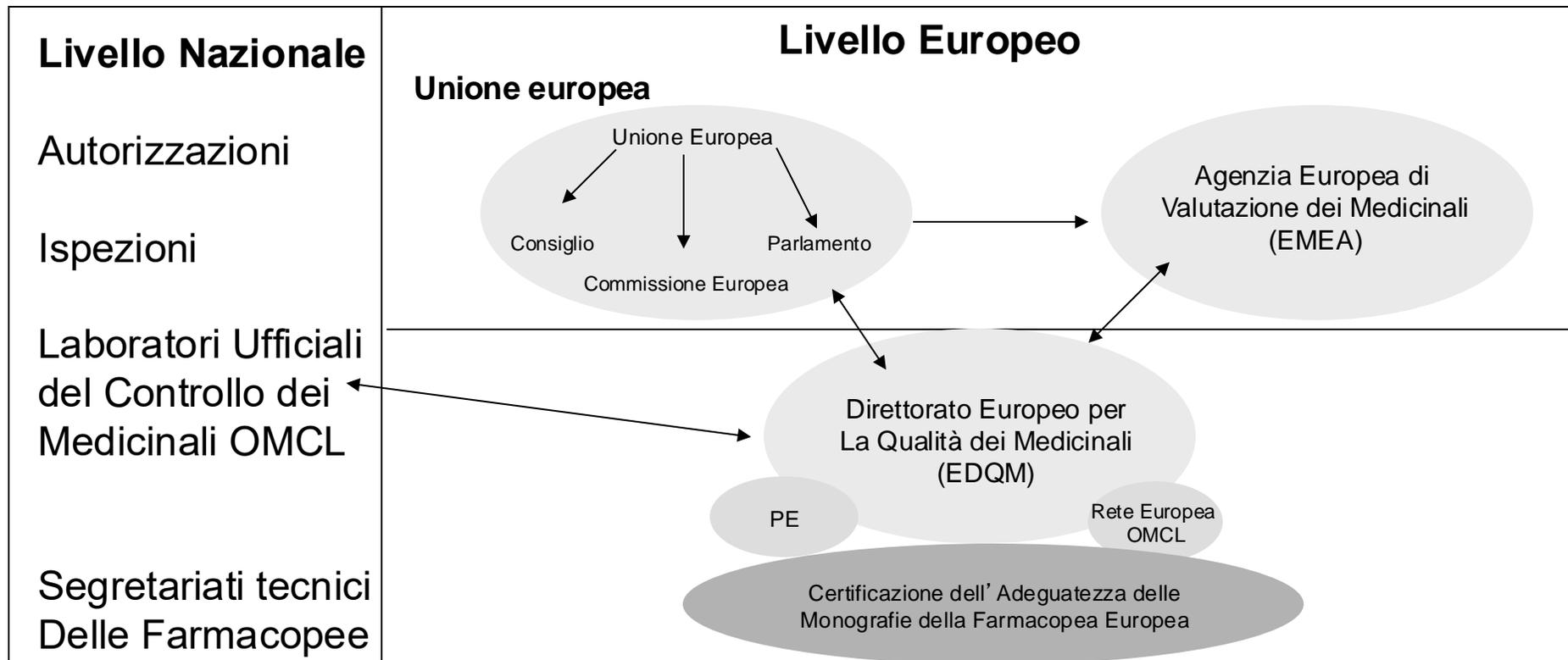
- 1) l'elaborazione di una farmacopea comune
- 2) l'attuazione di tutti i provvedimenti necessari per garantire il riconoscimento legale nei paesi firmatari

21 Giugno 1994 UE partecipa alla convenzione quale parte firmataria

Oggi la Commissione è costituita da 38 Stati membri più la UE e da 16 osservatori tra cui l'OMS

2 ORGANI PRINCIPALI PER L' ELABORAZIONE:

- 1) *IL COMITATO DI SALUTE PUBBLICA*: formato da delegazioni nazionali nominate dalle Parti Contraenti: controllo generale
- 2) La Commissione della PE è responsabile della redazione dei testi; composta da delegazioni con non più di 3 membri nominati dalle Parti Contraenti.
Stabilire i metodi di analisi, nel predisporre la preparazione e l' adozione delle monografie



COMMISSIONE PER LA FARMACOPEA EUROPEA

La Commissione per la Farmacopea europea si riunisce a Strasburgo almeno tre volte all'anno ed è composta da delegati nazionali dei singoli Paesi

La Commissione deve:

- ✓ determinare i principi generali applicabili all'elaborazione della Farmacopea europea;
- ✓ decidere i relativi metodi di analisi;
- ✓ Preparare le monografie e i capitoli generali da includere nella Farmacopea europea e valutare le proposte di loro revisione o soppressione;
- ✓ Raccomandare la fissazione dei termini entro i quali le proprie decisioni di carattere tecnico devono essere rese esecutive nei territori delle parti contraenti.



La Farmacopea Europea viene pubblicata ogni 3 anni, con supplementi ogni 4 mesi, ed esiste in francese e in inglese.



L'edizione **in vigore** dal 1 gennaio

2020 è la decima (X)



L'elenco aggiornato dei testi in vigore è tenuto dall'Istituto Superiore di Sanità ed è consultabile al link:
<http://www.iss.it/farc/>.

La Farmacopea europea è articolata in 2 volumi.

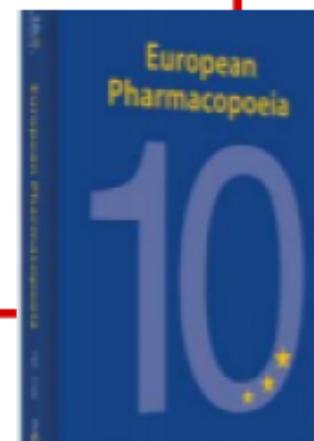
PRIMO VOLUME

- **Parte generale**, che comprende una prefazione, un'introduzione l'elenco dei membri della commissione
- **Capitoli generali**
- **Monografie generali**

SECONDO VOLUME

Monografie specifiche delle sostanze:

- prodotti chimici
- organici
- di sintesi o estrattivi
- inorganici
- vegetali
- biotecnologici



CONTROLLI DURANTE IL PROCESSO

0784

I controlli durante il processo sono effettuati per assicurare la consistenza delle condizioni durante la fermentazione e i successivi trattamenti e la consistenza della qualità del prodotto isolato. Si deve verificare con particolare attenzione che qualsiasi contaminazione microbica che può influenzare negativamente la qualità, la purezza e l'innocuità del prodotto sia rivelata mediante i controlli che vengono effettuati.

Le condizioni di produzione possono essere controllate, come appropriato, mediante idonee procedure per esempio per controllare e verificare:

- temperatura,
- pH,
- entità di areazione,
- entità di agitazione,
- pressione,

e per controllare la concentrazione del prodotto richiesto.

TRATTAMENTI SUCCESSIVI ALLA FERMENTAZIONE

Alla fine della fermentazione, il microrganismo produttore è inattivato o eliminato. Ulteriori trattamenti sono applicati per ridurre a un livello accettabile i residui originati dal terreno di coltura e per assicurare che il prodotto desiderato sia ottenuto con una qualità costante.

Il processo di purificazione impiegato (per esempio trattamento con carbone attivato, ultrafiltrazione, estrazione con solvente) deve dimostrare di ridurre al minimo o di eliminare:

- i residui che derivano dal microrganismo produttore, i terreni di coltura, i substrati e i precursori,
- i prodotti indesiderati della trasformazione dei substrati e dei precursori.

Se necessario sono effettuati saggi appropriati sia come controlli durante il processo sia sul prodotto di fermentazione isolato.

IDENTIFICAZIONE, SAGGI E DOSAGGIO

I requisiti che il prodotto deve soddisfare durante il periodo di validità, così come i metodi di saggio specifici, sono riportati nella singola monografia.

**PRODOTTI OTTENUTI CON LA
TECNOLOGIA DEL DNA RICOMBINANTE**

Producta ab arte ADN recombinandorum

Questa monografia dà i requisiti generali per lo sviluppo e la produzione di prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA). Questi requisiti possono non essere necessariamente completi per uno specifico caso; pertanto requisiti complementari o addizionali a quelli indicati possono essere imposti in una singola monografia o dall'Autorità competente.

La monografia non si applica agli organismi viventi modificati da utilizzare direttamente sull'uomo o sull'animale come, per esempio, i vaccini vivi.

DEFINIZIONE

I prodotti della tecnologia del rDNA sono ottenuti mediante una modificazione genetica nella quale il DNA che codifica per il prodotto richiesto è introdotto, di solito utilizzando un plasmide o un vettore virale, in un microrganismo o in una linea cellulare idonea, dove questo DNA è espresso e tradotto in proteina. Il prodotto desiderato è successivamente recuperato mediante estrazione e purificazione. La cellula o il microrganismo che non contengono ancora il vettore sono definiti come cellula ospite e l'associazione stabile dei due, usata nel processo di produzione, è definita sistema ospite-vettore.

PRODUZIONE

La produzione è basata su un sistema di lotto di semenza convalidato che utilizza una combinazione ospite-vettore, dimostratasi idonea ed approvata dall'Autorità competente. Il sistema di lotto di semenza si avvale di una banca cellulare primaria e di una banca cellulare di lavoro, ottenute dal lotto di semenza primario della combinazione ospite-vettore. Si deve stabilire una descrizione dettagliata delle fasi di coltura, estrazione e purificazione e la definizione del lotto di produzione.

Quando i prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante sono preparati con materie di origine umana o animale si applicano i requisiti del capitolo 5.1.7. *Sicurezza virale.*

La determinazione dell'idoneità della combinazione ospite-vettore e la convalida del sistema di lotto di semenza comprendono i seguenti elementi.

CLONAGGIO ED ESPRESSIONE

L'idoneità del sistema ospite-vettore, in particolare per quello che riguarda la purezza microbiologica, si dimostra mediante i punti seguenti:

Caratterizzazione della cellula ospite per quanto riguarda l'origine, il fenotipo, il genotipo, e dei terreni di coltura cellulare;

Documentazione della strategia di clonaggio del gene e caratterizzazione del vettore ricombinante, incluso:

- i. origine e caratterizzazione del gene;
- ii. analisi della sequenza nucleotidica del gene clonato e delle zone di controllo contigue del vettore di espressione. Le sequenze clonate sono limitate al minimo e tutte le principali sequenze espresse sono chiaramente identificate e confermate a livello dell'RNA; la sequenza del DNA del gene clonato è confermata generalmente allo stadio di lotto di semenza e ai livelli uguali o superiori al normale livello di raddoppiamento della popolazione per una fermentazione completa. In alcuni sistemi, per esempio, quando copie multiple del gene sono inserite nel genoma di una linea cellulare continua, può non essere appropriato analizzare la sequenza del gene clonato a livello della produzione. In questi casi, può essere utile procedere con l'analisi mediante "Southern blot" del DNA cellulare totale o analizzare la sequenza dell'RNA messaggero (mRNA), prestando un'attenzione particolare alla caratterizzazione della proteina espressa;
- iii. costruzione, caratteristiche genetiche e struttura del vettore di espressione nella sua totalità.

Caratterizzazione del sistema ospite-vettore, compreso:

- i. meccanismo di trasferimento del vettore nelle cellule ospiti;
- ii. numero di copie, stato fisico e stabilità del vettore all'interno della cellula ospite;
- iii. mezzi utilizzati per promuovere e controllare l'espressione.

SISTEMA DI BANCA CELLULARE

La *banca cellulare primaria* è una sospensione omogenea delle cellule originali già trasformate per introduzione del vettore di espressione contenente il gene desiderato, ripartita in volumi uguali in recipienti

singoli per la conservazione (per esempio in azoto liquido). In alcuni casi, può essere necessario stabilire banche cellulari primarie separate per il vettore di espressione e per le cellule ospiti.

La *banca cellulare di lavoro* è una sospensione omogenea del materiale cellulare derivato dalla o dalle banche cellulari primarie per un numero limitato di passaggi, ripartita in volumi uguali in recipienti singoli per la conservazione (per esempio in azoto liquido).

In entrambe queste banche cellulari, tutti i recipienti sono trattati in maniera identica durante la conservazione ed una volta usciti dal luogo di conservazione essi non sono reintrodotti nella riserva cellulare.

La banca cellulare può essere utilizzata per la produzione con un numero definito di passaggi oppure per la produzione in coltura continua.

Produzione con un numero definito di passaggi

Questo metodo di coltura è definito da un numero limitato di passaggi o di raddoppi di popolazione che non deve essere superato nel corso della produzione. Si deve indicare il numero massimo di raddoppi del numero di cellule o di livelli di passaggio durante i quali il processo di produzione abitualmente soddisfa ai criteri descritti più avanti.

Produzione in coltura continua

Con questo metodo di coltura il numero di passaggi o di raddoppi di popolazione non è limitato all'inizio della produzione. I criteri della raccolta e della fine della produzione devono essere definiti dal produttore. È necessario esercitare un controllo per tutta la durata della coltura; la frequenza richiesta e il tipo di controlli necessari dipendono dalla natura del sistema di produzione e del prodotto.

È necessario disporre di informazioni sull'integrità molecolare del gene espresso e sulle caratteristiche fenotipiche e genotipiche della cellula ospite dopo la coltivazione a lungo termine. L'accettazione delle raccolte per il successivo trattamento deve essere chiaramente vincolata al piano di controllo adottato ed è richiesta una definizione chiara del "lotto" prodotto destinato al successivo trattamento.

CONVALIDA DELLE BANCHE CELLULARI

La convalida delle banche cellulari comprende i punti seguenti:

- i. stabilità, dimostrata misurando la vitalità cellulare e la conservazione del vettore nelle cellule;
- ii. identità delle cellule mediante i caratteri fenotipici;

Monografie
Generali

- iii. se del caso, la dimostrazione che le banche cellulari sono esenti da agenti estranei potenzialmente oncogeni o infettivi (virus, batteri, funghi o micoplasmi). Un'attenzione particolare deve essere prestata ai virus che possono comunemente contaminare le specie dalle quali deriva la linea cellulare. Alcune linee cellulari contengono dei virus endogeni, per esempio retrovirus, che possono non essere rapidamente eliminati. Si devono effettuare dei saggi per evidenziare l'espressione di questi organismi, nelle differenti condizioni note come favorevoli a provocare la loro induzione;
 - iv. per le cellule di mammiferi, disponibilità di informazioni dettagliate sul potenziale oncogeno della banca cellulare.
- mantenimento, nei limiti stabiliti, della resa di produzione della coltura;
 - stabilità adeguata di ciascun intermedio di produzione e/o di fabbricazione, quando durante il processo è prevista una fase di conservazione intermedia.

Caratterizzazione della sostanza

L'identità, la purezza, l'attività biologica e la stabilità della soluzione madre finale di prodotto sono inizialmente stabilite mediante la realizzazione di un numero rilevante di saggi chimici, fisici, immunochimici e biologici. Prima dell'immissione in commercio del prodotto, il fabbricante sottopone a saggio ciascun lotto per verificare l'identità e la purezza ed effettua un dosaggio appropriato.

Riproducibilità della produzione

Effettuare saggi appropriati per dimostrare la riproducibilità della produzione e della purificazione. Questi saggi comprendono, in particolare, saggi di caratterizzazione, controlli in corso di produzione e saggi sui prodotti finiti, come per esempio:

COMPOSIZIONE IN AMMINOACIDI

Analisi parziale della sequenza degli amminoacidi. I dati della sequenza permettono di confermare che l'estremità *N*-terminale della proteina è stata correttamente prodotta e che gli amminoacidi *C*-terminali non sono scomparsi.

Mappa peptidica. La mappa peptidica per segmentazione chimica o enzimatica del prodotto proteico e l'analisi con un metodo appropriato, come l'elettroforesi bidimensionale su gel, l'elettroforesi capillare o la cromatografia liquida, deve dimostrare che non vi sono differenze significative tra la proteina in esame e la preparazione di riferimento. La mappa peptidica può essere anche usata per dimostrare che i legami disolfuro sono corretti.

DETERMINAZIONE DELLA MASSA MOLECOLARE

Conservazione del gene clonato. La quantità minima in percentuale delle cellule contenenti il vettore o il gene clonato dopo coltura è approvata dall'Autorità competente.

Proteine totali. Determinare la resa in proteine.

Purezza chimica. La purezza del prodotto proteico è analizzata per confronto con una preparazione di riferimento mediante un metodo appropriato come la cromatografia liquida, l'elettroforesi capillare o l'elettroforesi su gel di poliacrilammide e sodio dodecilsolfato.

Proteine derivate dalla cellula ospite. Le proteine derivate dalla cellula ospite sono rivelate mediante metodi

CONTROLLO DELLE CELLULE

L'origine, la forma, la conservazione, l'uso e la stabilità alla frequenza di utilizzazione prevista, devono essere documentati in modo esauriente per tutte le banche cellulari nelle condizioni di conservazione e di recupero della coltura. Le nuove banche cellulari devono essere completamente convalidate.

CONVALIDA DEL PROCESSO DI PRODUZIONE

Estrazione e purificazione

Si deve convalidare per ciascuna fase della procedura di estrazione e di purificazione la capacità di eliminare e/o inattivare le sostanze contaminanti derivate dalla cellula ospite o dal terreno di coltura, in particolare particelle virali, proteine, acidi nucleici e sostanze aggiunte.

Gli studi di convalida sono effettuati per dimostrare che il processo di produzione soddisfa abitualmente ai criteri seguenti:

- esclusione di agenti estranei dal prodotto. Conviene effettuare, per esempio, degli studi sui virus che possiedono le caratteristiche chimico-fisiche appropriate e stabilire il potere di capacità di riduzione di questi contaminanti di ciascuna fase principale della purificazione;
- eliminazione adeguata dal prodotto dei contaminanti derivati dal vettore, dalla cellula ospite, dal terreno di coltura e dai reattivi. Il potere di riduzione nei riguardi del DNA deve essere stabilito con il metodo della contaminazione intenzionale. La riduzione delle proteine di origine animale può essere determinata mediante metodi immunochimici;

immunochimici usando, per esempio, antisieri policlonali diretti contro i componenti proteici del sistema ospite-vettore utilizzato per la fabbricazione del prodotto, salvo prescrizione diversa. Si possono utilizzare le procedure seguenti: dosaggi per competizione in fase liquida (per esempio dosaggio immunoradiologico), dosaggi per legame diretto in fase liquida e dosaggi per legame diretto usando antigeni immobilizzati su membrane di nitrocellulosa o simili (per esempio dosaggio per “dot-blot” immunologico, “Western blots”). I requisiti generali per la convalida delle procedure dei dosaggi immunologici sono riportati nel capitolo *Metodi immunochimici (2.7.1)*. Inoltre i metodi di dosaggio immunologico dei contaminanti associati alle cellule ospiti soddisfano ai criteri seguenti:

- *Preparazioni di antigeni.* Si producono antisieri diretti contro una preparazione di antigeni derivante dall'organismo ospite, nel quale è stato inserito il vettore usato nel processo di fabbricazione, mancante del gene specifico che codifica per il prodotto. Questa cellula ospite è coltivata e le proteine si estraggono usando condizioni identiche a quelle usate per la coltura e l'estrazione durante il processo di fabbricazione. È inoltre possibile usare, per la preparazione degli antisieri, preparazioni di antigeni parzialmente purificate mediante applicazione di alcune fasi della purificazione del processo di fabbricazione.
- *Taratura e standardizzazione.* Dati quantitativi si ottengono per confronto con le curve dose-risposta ricavate usando preparazioni di riferimento di antigeni proteici derivati dalla cellula ospite. Poiché queste preparazioni sono miscele di proteine non ben definite, si prepara e si calibra una preparazione di riferimento mediante un appropriato metodo di determinazione delle proteine. Questa preparazione è conservata in modo idoneo ad un uso per un tempo prolungato.
- *Antisieri.* Gli antisieri contengono anticorpi ad alta avidità di legame, capaci di riconoscere il maggior numero di proteine differenti nella miscela di antigeni e che non danno reazione crociata con il prodotto.

DNA derivato dalla cellula ospite e dal vettore. Il DNA residuo si rivela mediante analisi per ibridazione, usando tecniche analitiche indipendenti dalla sequenza e di appropriata sensibilità o mediante altre tecniche analitiche di sensibilità adeguata.

Analisi per ibridazione.

Il DNA del campione in esame è denaturato in modo da ottenere un DNA a singola elica, immobilizzato su nitrocellulosa o un altro filtro appropriato e ibridato

con del DNA marcato (sonde di DNA) preparato a partire dal sistema ospite-vettore usato nella fabbricazione. Gli approcci sperimentali possibili sono numerosi, ma i metodi di ibridazione utilizzati per misurare il DNA del sistema ospite-vettore devono soddisfare i criteri seguenti:

- *Sonde di DNA.* Il DNA purificato è ottenuto dal sistema ospite-vettore coltivato nelle stesse condizioni di quelle utilizzate nel processo di fabbricazione. Il DNA cromosomico dell'ospite e il DNA del vettore possono essere preparati separatamente e usati come sonde.
- *Taratura e standardizzazione.* Dati quantitativi sono ottenuti per confronto con le risposte ottenute usando le preparazioni di riferimento. Le sonde del DNA cromosomico e le sonde del DNA del vettore sono usate rispettivamente con delle preparazioni di riferimento di DNA cromosomico e di DNA del vettore. Le preparazioni di riferimento sono tarate mediante misurazioni spettroscopiche e conservate in modo idoneo ad un uso per un tempo prolungato.
- *Condizioni di ibridazione.* Le condizioni di ibridazione sono tali da assicurare un'ibridazione specifica tra le sonde e le preparazioni di riferimento del DNA, e le sostanze medicamentose non devono interferire con l'ibridazione alla concentrazione usata.

Tecniche indipendenti dalla sequenza

Le procedure appropriate comprendono: la rivelazione dei residui di citosina solfonata nel DNA a singola elica (con immobilizzazione del DNA su filtro, derivatizzazione *in situ* delle citosine, poi rivelazione e analisi quantitativa usando un anticorpo diretto nei confronti del gruppo solfonato); la rivelazione del DNA a singola elica usando un frammento di DNA a singola elica legato ad una proteina e ad un anticorpo per questa proteina. Né l'una né l'altra procedura richiede l'uso di DNA specifico dell'ospite o del vettore come dosaggio di riferimento. Tuttavia il metodo usato deve essere convalidato per assicurare il parallelismo con il DNA di riferimento usato, la linearità della risposta e la non interferenza della sostanza medicamentosa e degli eccipienti della formulazione alle diluizioni usate nel dosaggio.

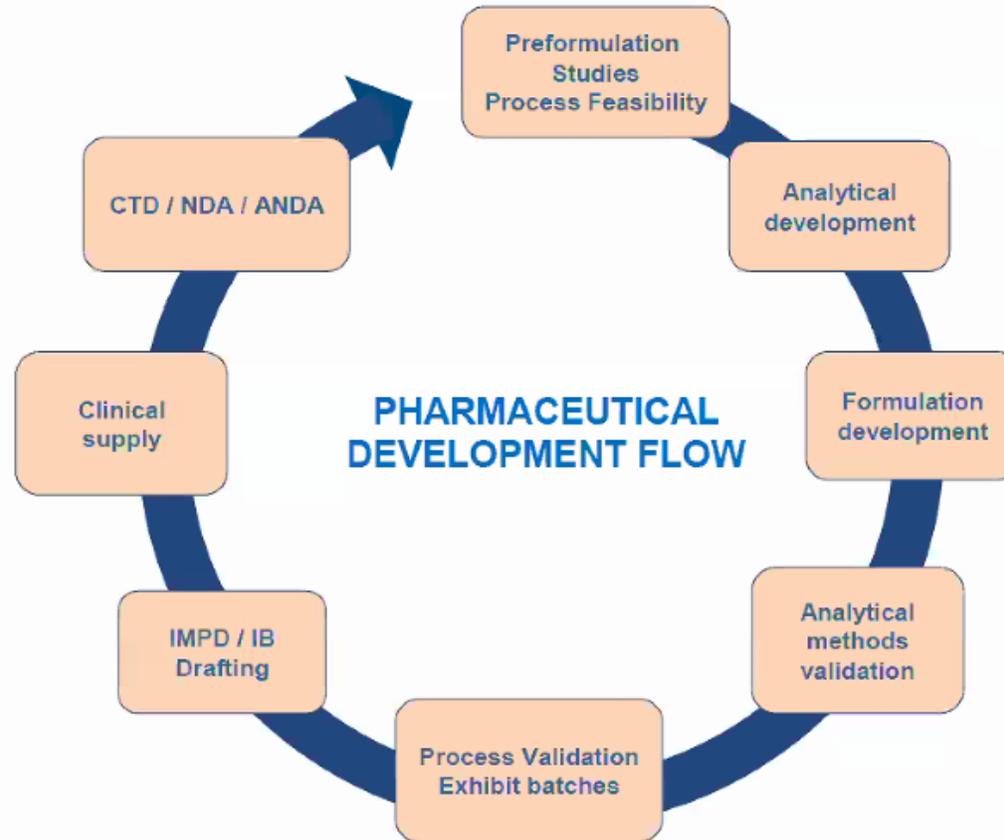
IDENTIFICAZIONE, SAGGI E DOSAGGIO

I requisiti che il prodotto finale (materia prima o forma farmaceutica) deve soddisfare durante il periodo di validità, come pure i saggi specifici, sono indicati nelle singole monografie.

FARMACI BIOLOGICI E BIOTECNOLOGICI – FIGURE PROFESSIONALI

- Tecnico di produzione upstream/downstream
- Quality Assurance
- Quality Control
- Regulatory Affairs specialist
- Clinical project manager
- farmacovigilanza
- Informatore scientifico
- Validation specialist
- Medical Writer
- Medical Advisor
- Medical Liaison
- Medical Director
- Business Analytic Manager
- Marketing Access Manager
- Product specialist
- Project manager

Sviluppo formulativo/farmaceutico: Overview

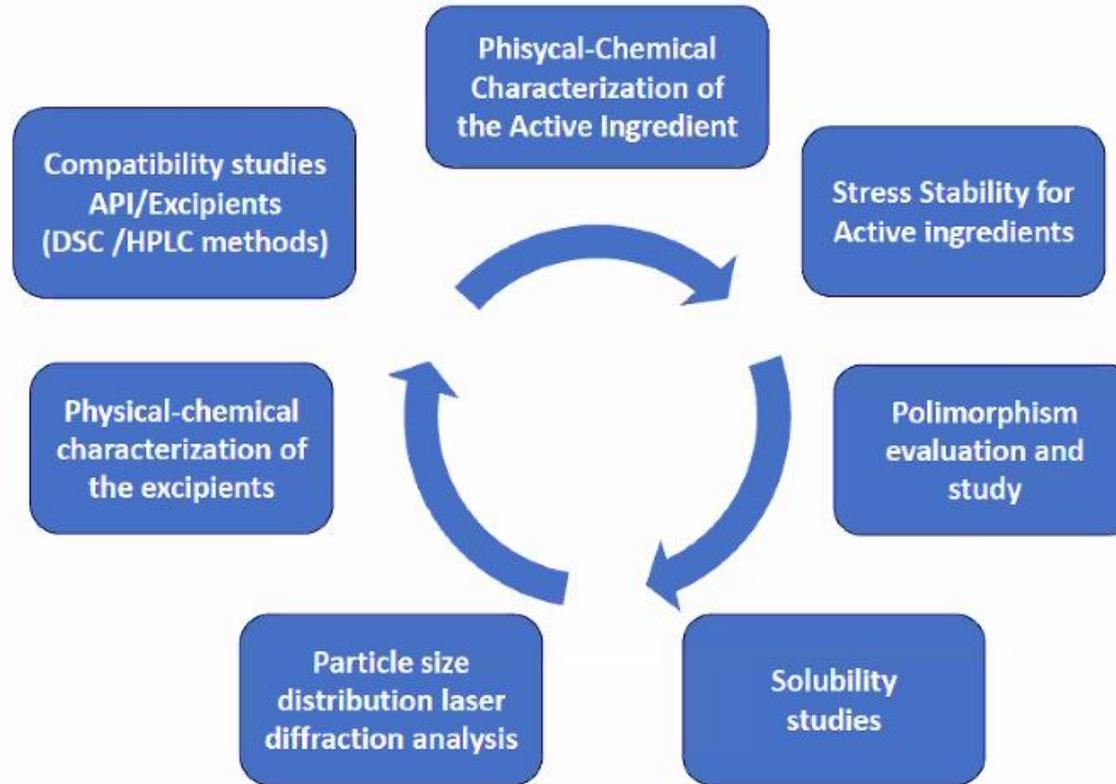


- **Players:**

- Formulatore
- Tecnologo di processo
- Analista di sviluppo
- Specialist in forniture cliniche
- Specialist regolatorio

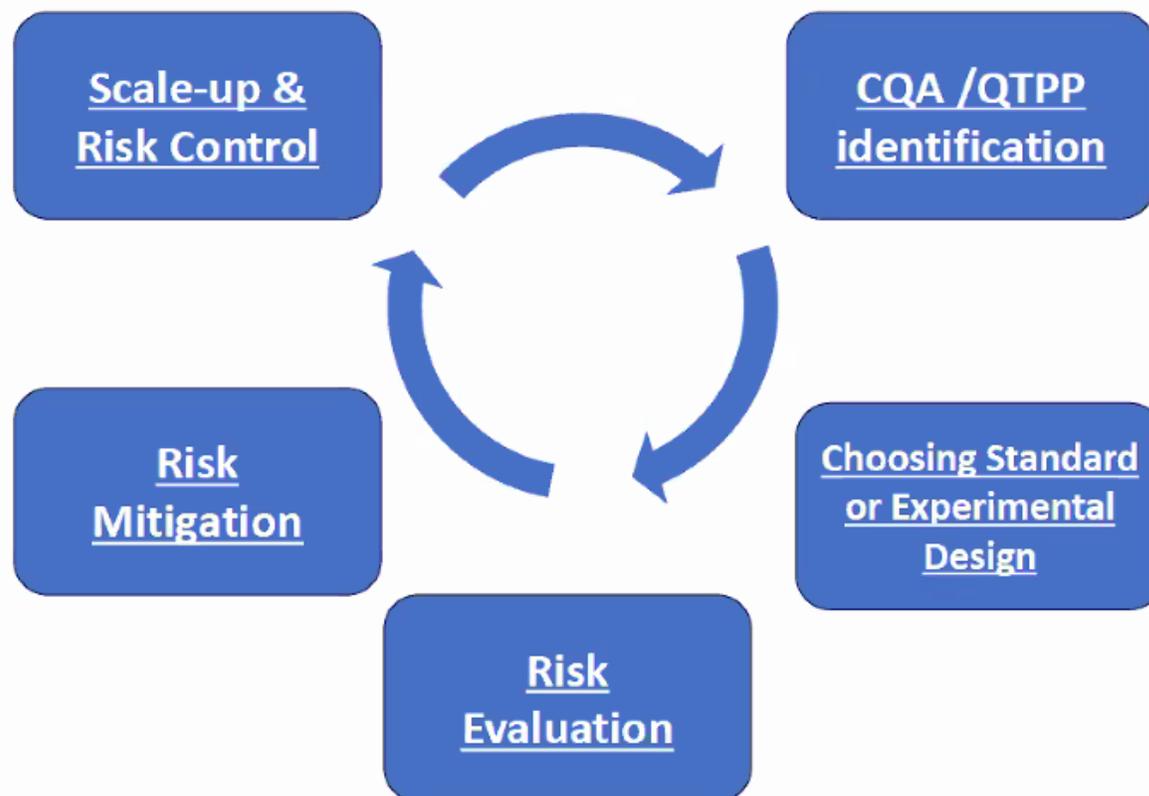


Sviluppo formulativo/farmaceutico: Opportunità



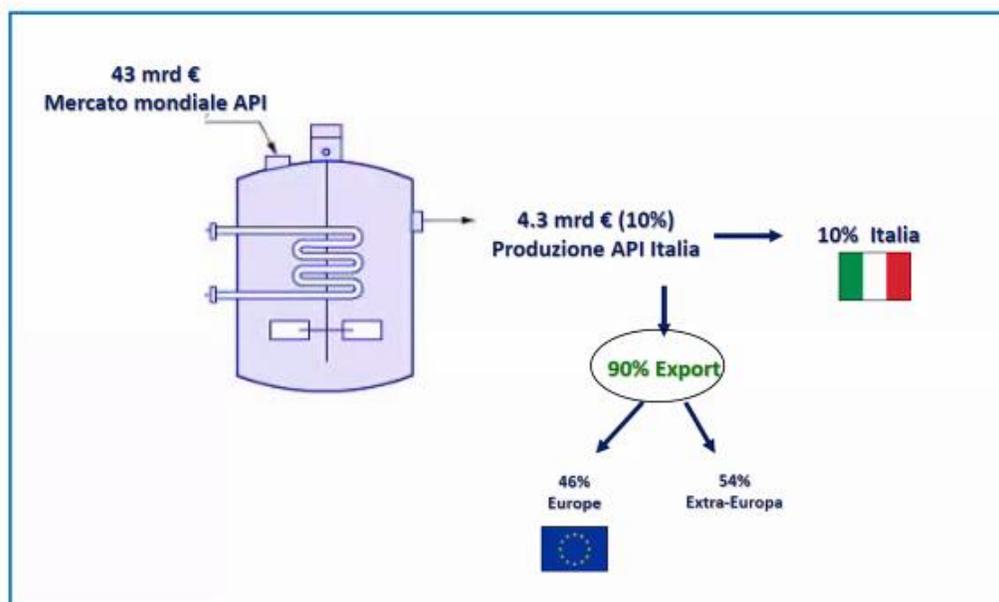
- **Players:**

- Formulatore
- Analista di sviluppo



- **Players:**

- Formulatore
- Tecnologo di processo



FEDERCHIMICA
ASCHIMFARMA
Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

- ✓ 4,3 miliardi di euro di fatturato
- ✓ 72 imprese produttrici (in prevalenza piccole e medie)
- ✓ 109 siti produttivi
- ✓ 11.900 addetti (i due terzi delle imprese ne hanno meno di 100)
- ✓ 3% investimento in R&D

**Gli Affari regolatori
& le diverse categorie
merceologiche**

**In ambito farmaceutico
umano e veterinario**



In ambito food e food supplement



In ambito pesticidi e settore agrochimico



In ambito medical device



In ambito cosmetico



VIE DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI

ENDOVENA	<ul style="list-style-type: none"> •100% assorbimento •effetti immediati 	<ul style="list-style-type: none"> •utilizzata in emergenza •possono essere iniettati grossi volumi •si possono somministrare sostanze irritanti diluite (KCl) 	<ul style="list-style-type: none"> •aumentato rischio di effetti collaterali •l'infusione deve essere lenta •non utilizzabile per sostanze oleose o insolubili
INTRAMUSCOLO	<ul style="list-style-type: none"> •assorbimento rapido per le soluzioni acquose •lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio 	<ul style="list-style-type: none"> •si possono utilizzare volumi moderati •si utilizza per somministrare sostanze oleose 	<ul style="list-style-type: none"> •non utilizzabile se il pz. è in terapia con anticoagulanti •dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti
SOTTOCUTANEA	<ul style="list-style-type: none"> •assorbimento rapido per le soluzioni acquose •lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio 	<ul style="list-style-type: none"> •è utilizzata per soluzioni insolubili e per l'impianto di pellet solidi 	<ul style="list-style-type: none"> •non utilizzabile per grossi volumi •dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti

Altre vie parenterali sono definite: **VIE D'ORGANO**

VIE DI SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

PER OS	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento variabile, che dipende da molti fattori• gli effetti compaiono dopo almeno 45-60 minuti	<ul style="list-style-type: none">• è la via più economica e più sicura• possibilità di utilizzo di PREPARAZIONI RETARD	<ul style="list-style-type: none">• il pz deve essere sveglio e collaborante• l'assorbimento incompleto può non permettere il raggiungimento della concentrazione minima efficace• effetto di primo passaggio
RETTALE	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento variabile e incompleto	<ul style="list-style-type: none">• ha una latenza d'azione minore rispetto alla via per os	<ul style="list-style-type: none">• parziale effetto di primo passaggio
SUBLINGUALE	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento rapido• l'effetto compare dopo pochi minuti	<ul style="list-style-type: none">• utilizzata in emergenza• evita l'effetto di primo passaggio	<ul style="list-style-type: none">• corretta assunzione del farmaco• aumentato rischio di effetti collaterali

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

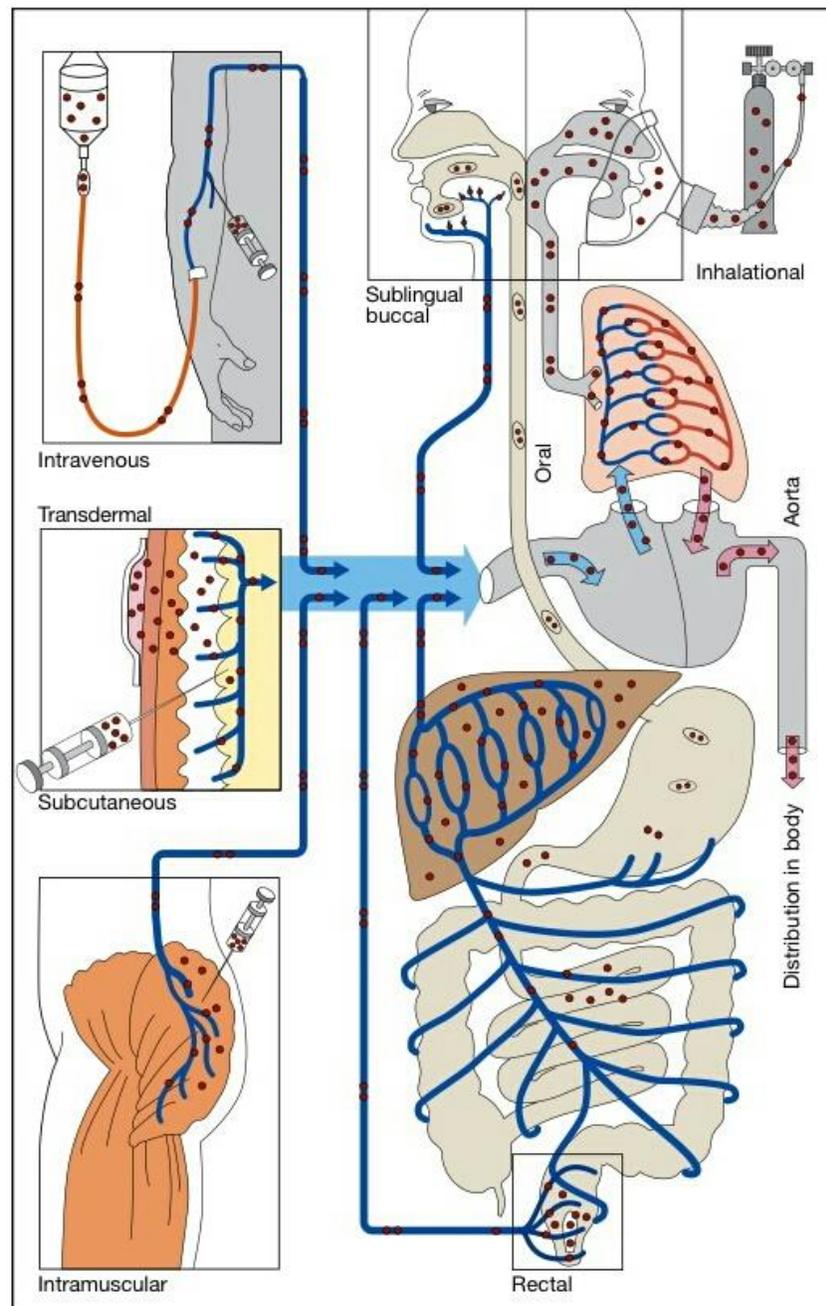
ORALE
CUTANEA
POLMONARE
RETTALE
MAMMARIA
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI

ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE

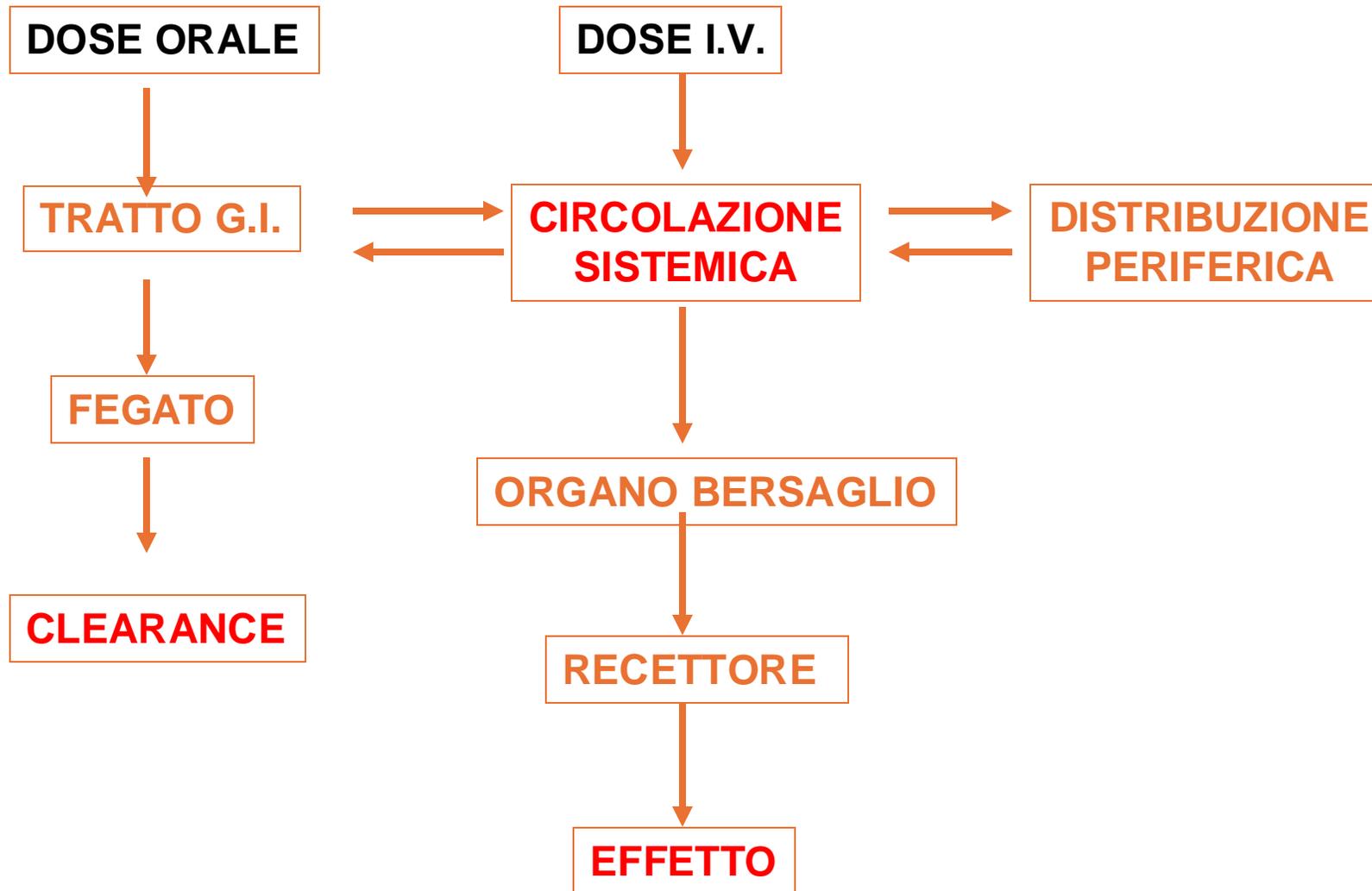
EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

Vie parenterali: al di fuori del tratto gastroenterico



A. From application to distribution

VIA DI SOMMINISTRAZIONE	FORMA FARMACEUTICA
ORALE	Soluzioni, sciroppi, elisir, sospensioni, emulsioni, gels, polveri, granuli, capsule, compresse
RETTALE	Suppositori, unguenti, creme, polveri, soluzioni
TOPICA	Unguenti, creme, paste, gels, lozioni, soluzioni, aerosol
PARENTERALE	iniezioni (emulsioni, sospensioni, soluzioni), impianti, irrigazioni, soluzioni da dialisi
POLMONARE	aerosol, (soluzioni, sospensioni, emulsioni, polveri), inalazioni, sprays



✓FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
CONVENZIONALE

✓FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
MODIFICATO

FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
PROTRATTO
PIU' LENTO

FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
RITARDATO
GASTRO-RESISTENTI

FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
RIPETUTO

- biodisponibilità: velocità ed entità con cui il principio attivo viene assorbito e diventa disponibile al sito d'azione
- equivalenti farmaceutici: identico p.a., quantità, f.f.; possono non contenere gli stessi eccipienti.
- bioequivalenti: devono inoltre avere la stessa velocità ed entità con le quali il p.a. si rende disponibile
- alternativi: identica molecola, non necessariamente nella stessa quantità o f.f.

BIOFARMACEUTICA

studia la relazione tra formulazione, metodo di preparazione e la liberazione del farmaco

BIODISPONIBILITÀ

assicura

- la qualità

BIOEQUIVALENZA

assicura

- efficacia terapeut.

- sicurezza d'uso

biofarmaceutica

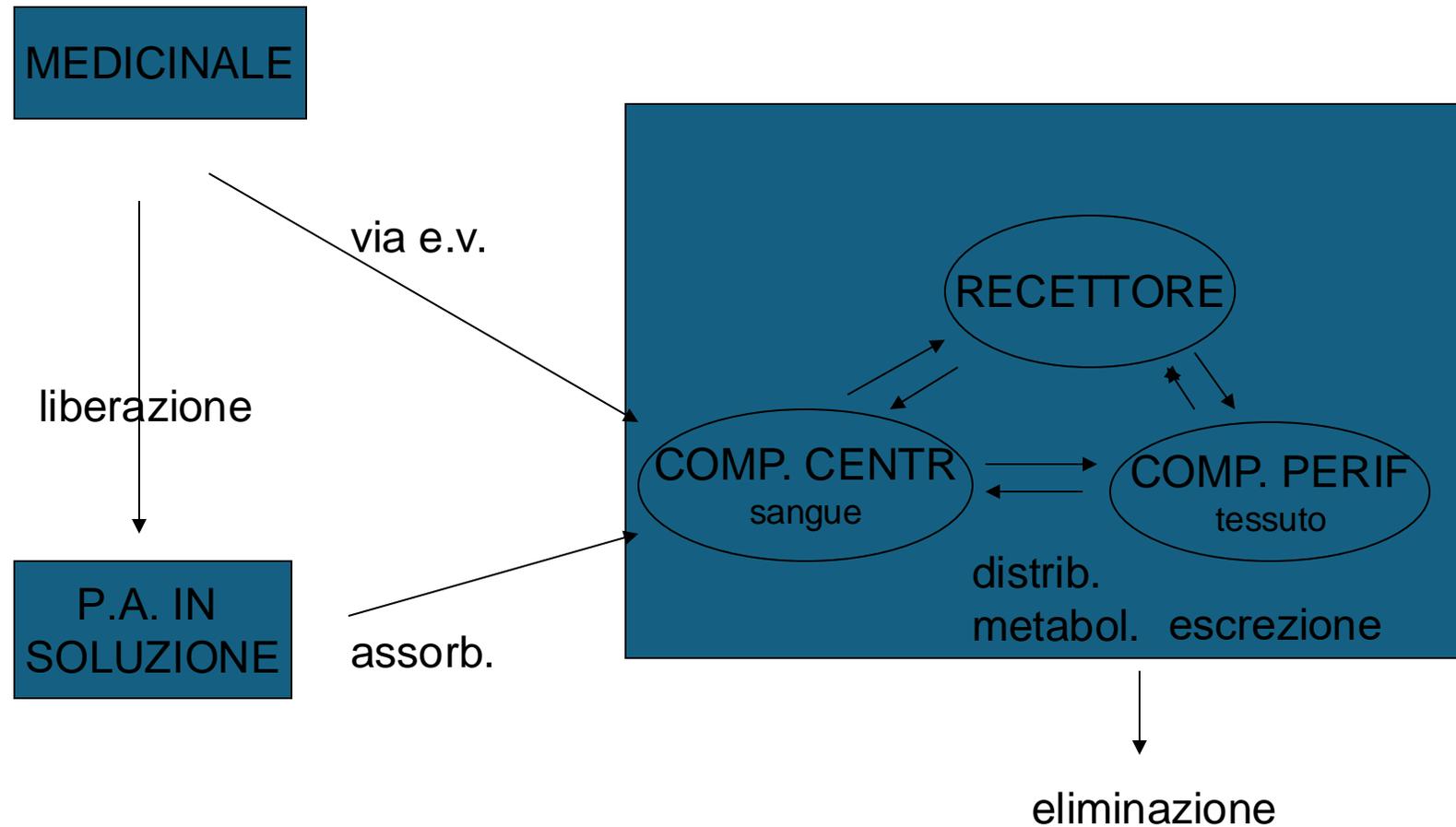
ricerca farmacologica ricerca tecnologica

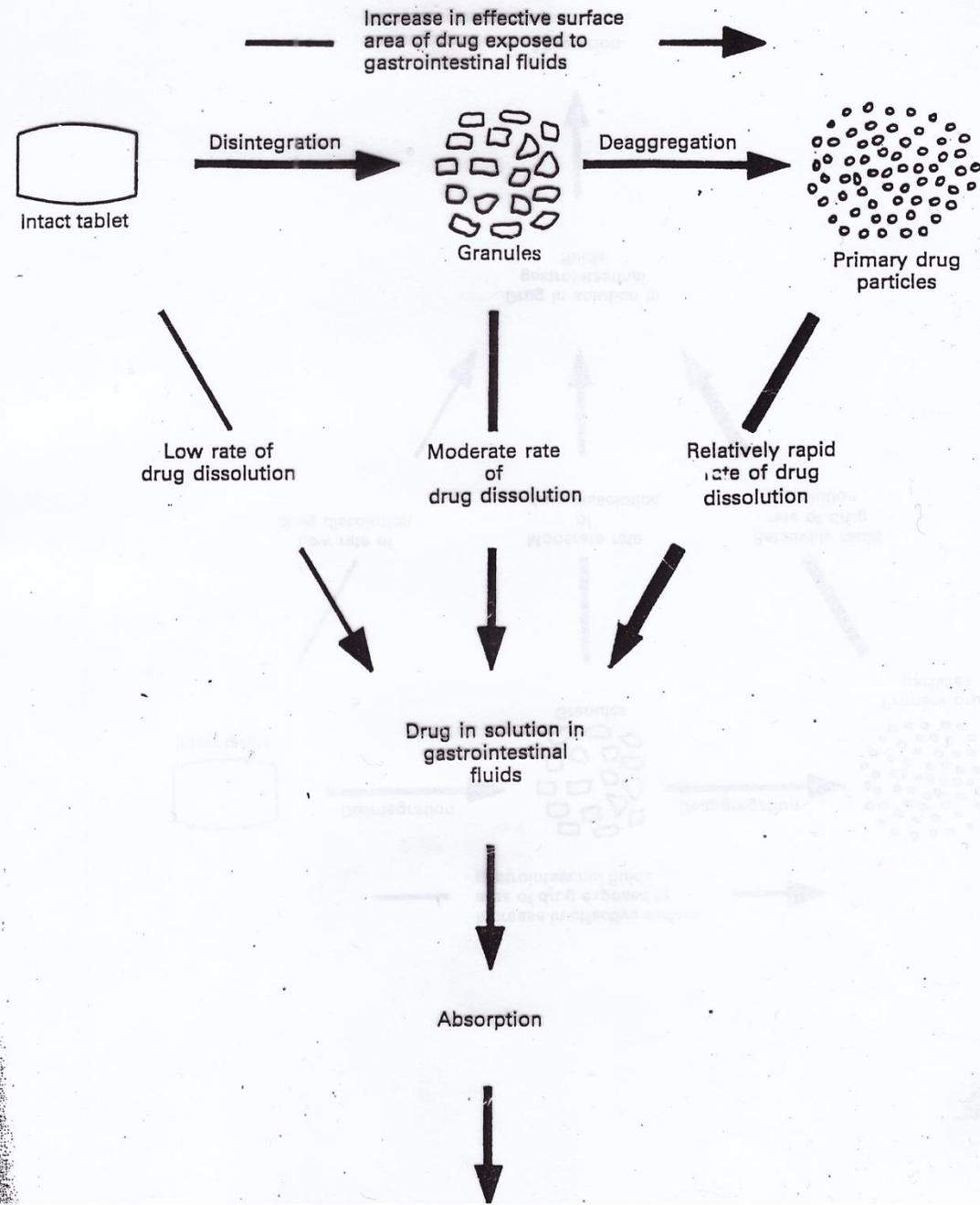
farmacocinetica : descrive l' andamento della
concentrazione plasmatica del p.a.

farmacodinamica : descrive l' intensità e la durata
dell' effetto farmacologico

SISTEMA LADME

Liberazione-Assorbimento-Distribuzione-Metabolismo-Escrezione





BIOFARMACEUTICA

- PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE DI UN FARMACO,
- FORMA FARMACEUTICA,
- VIA DI SOMMINISTRAZIONE



- VELOCITÀ,
- ENTITÀ DEL PROCESSO DI ASSORBIMENTO

FATTORI DETERMINANTI

- RILASCIO DALLA FORMA FARMACEUTICA
- DISSOLUZIONE NEI FLUIDI BIOLOGICI
- STABILITÀ NEI FLUIDI
- PERMEABILITÀ ATTRAVERSO LA MEMBRANA
- METABOLISMO PRESISTEMICO

FARMACOCINETICA

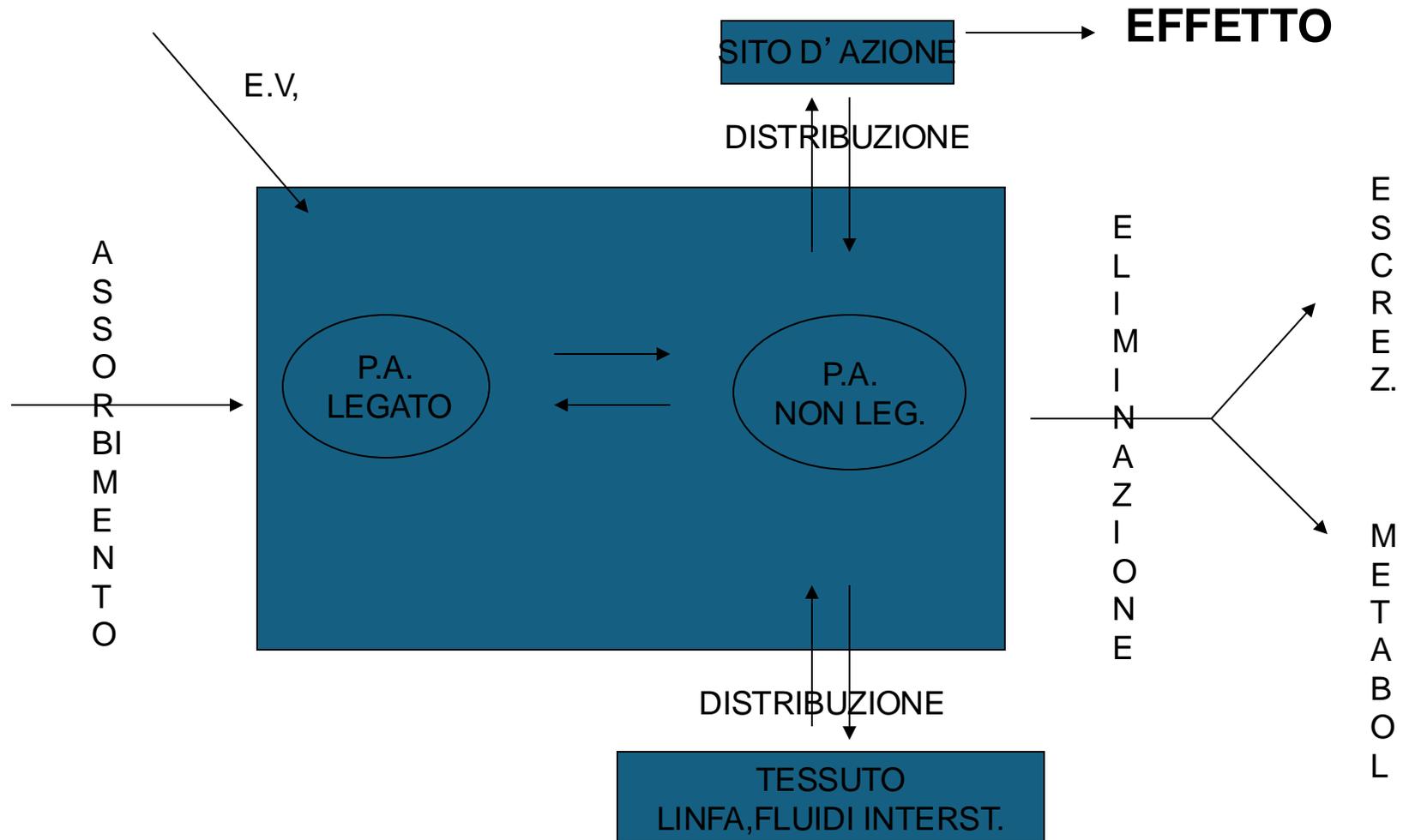
- DISTRIBUZIONE
- METABOLISMO
- ESCREZIONE



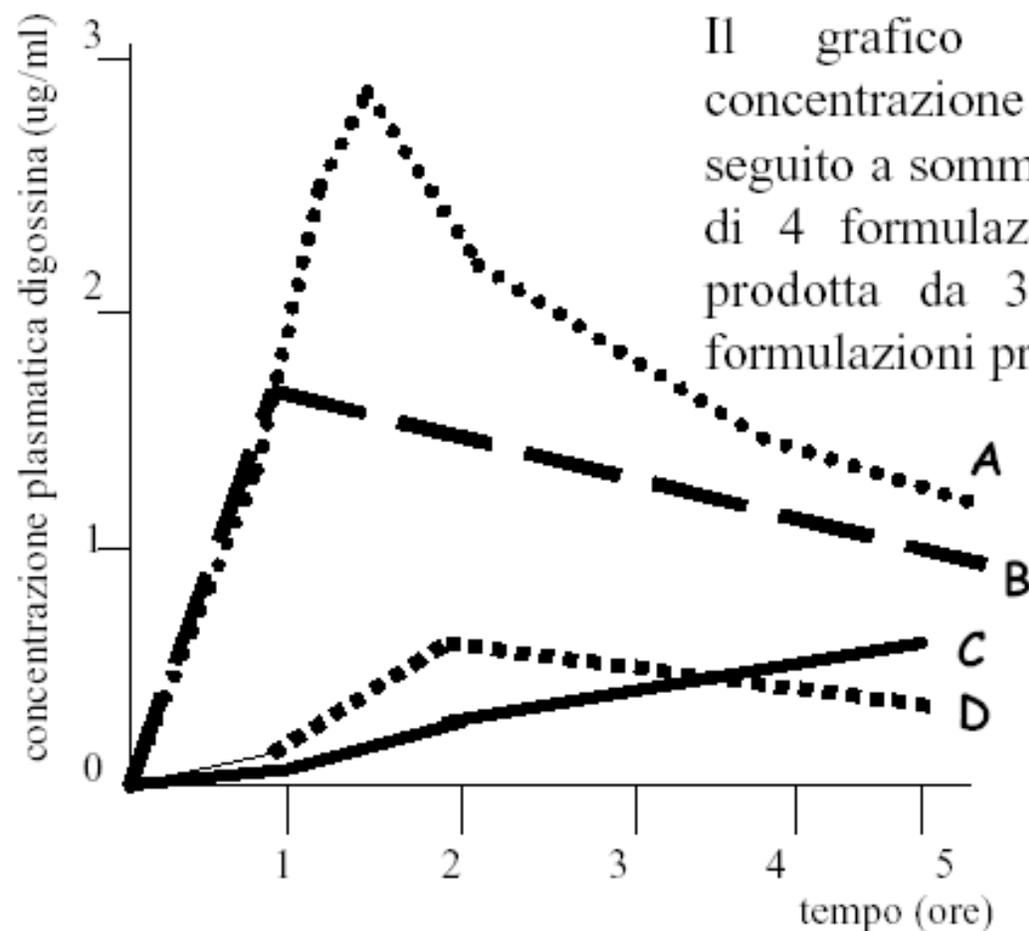
FARMACODINAMICA

- DURATA, ENTITÀ DELL' EFFETTO TERAPEUTICO

DISTRIBUZIONE - ELIMINAZIONE



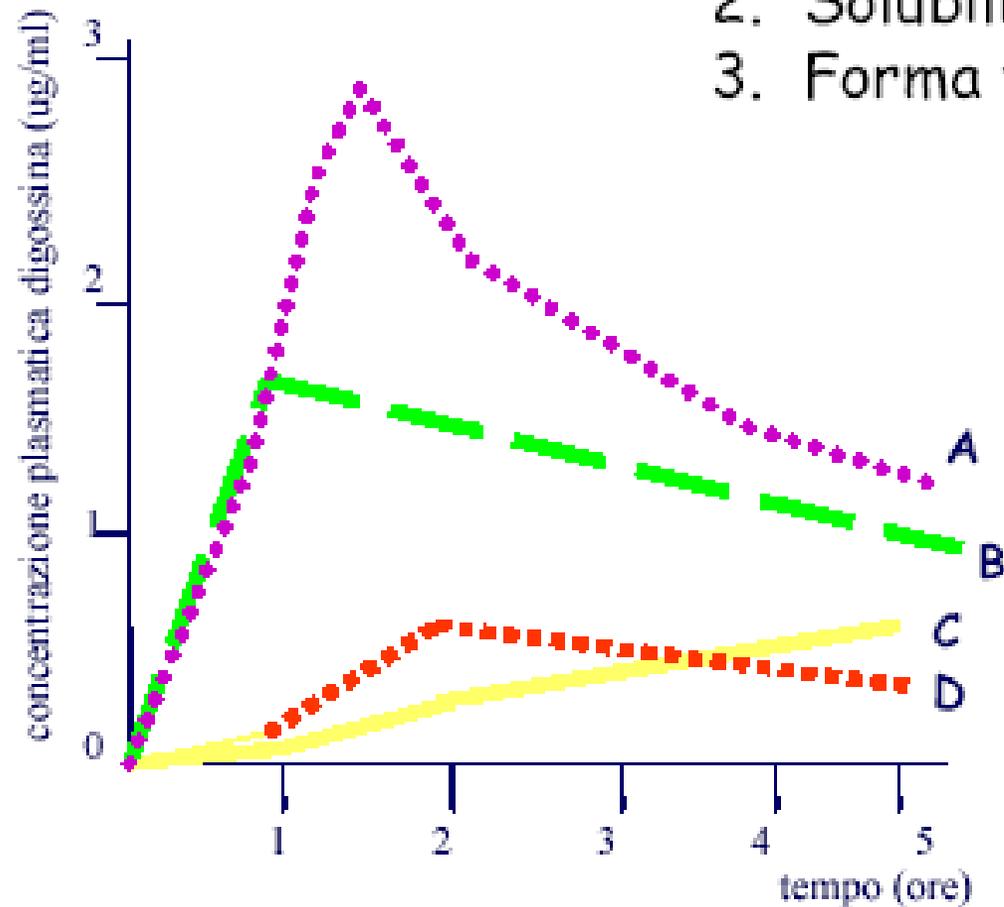
VARIABILITA' FARMACOCINETICA



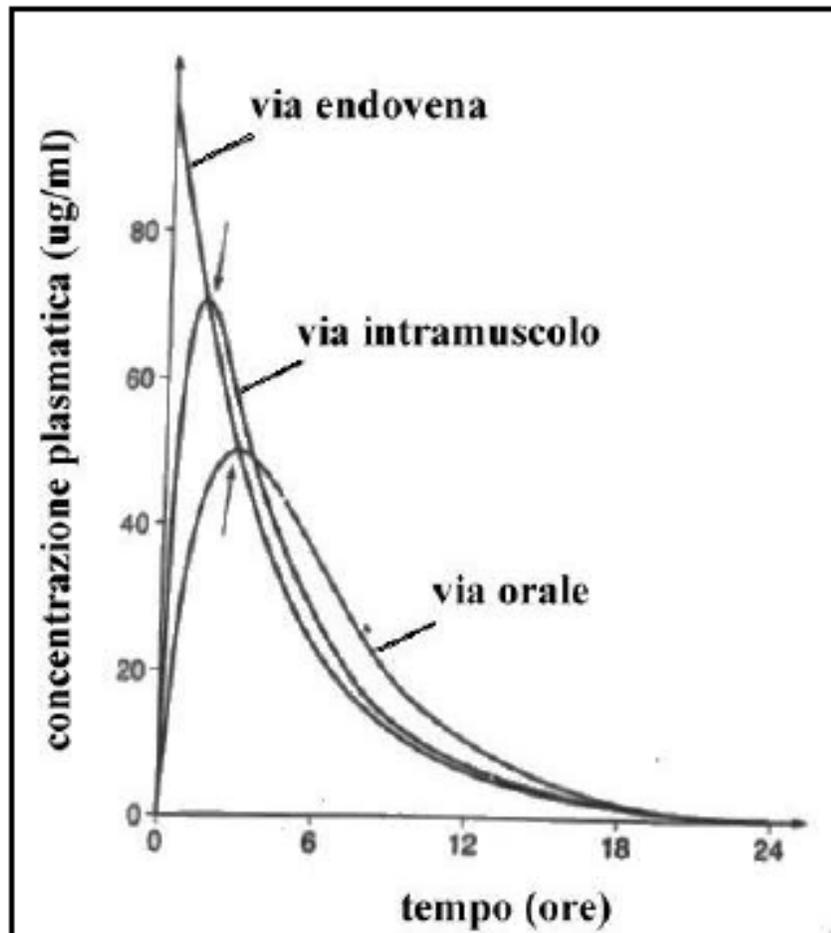
LA DIVERSA BIODISPONIBILITA' PROVOCA PICCHI PLASMATICI DIVERSI SIA IN TERMINI QUANTITATIVI CHE TEMPORALI

FATTORI CHE INFLUENZANO LA BIODISPONIBILITA'

1. Effetto di primo passaggio
2. Solubilità del farmaco
3. Forma farmaceutica



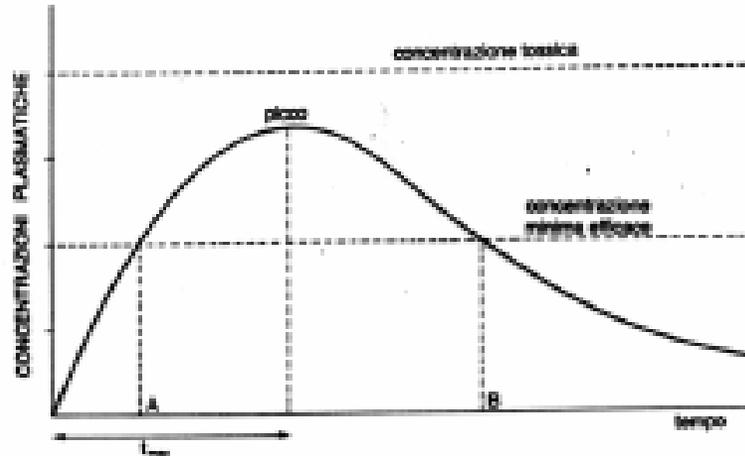
La velocità di assorbimento varia a seconda della via di somministrazione utilizzata



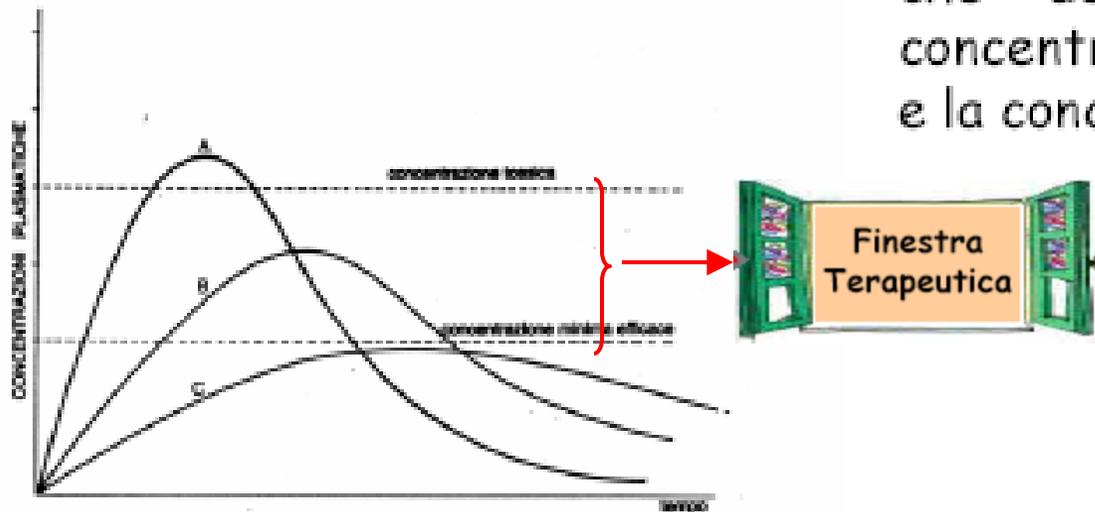
La concentrazione plasmatica di un farmaco nell'unità di tempo dipende dalla differenza tra la quantità assorbita e la quantità eliminata

Il picco di concentrazione plasmatica di un farmaco dipende dalla velocità di assorbimento: più lento è l'assorbimento, più basso è il picco plasmatico

FINESTRA TERAPEUTICA



La dose e la via di somministrazione influenzano l'altezza del picco plasmatico che deve trovarsi tra la concentrazione minima efficace e la concentrazione tossica



BIODISPONIBILITA'

Un prodotto farmaceutico deve garantire efficacia e sicurezza
In maniera riproducibile.

Il prodotto deve quindi rendere il principio attivo disponibile al sito di azione per un adeguato periodo di tempo ed ad una concentrazione tale da assicurare un effetto terapeutico, ma non da indurre effetti tossici.

La concentrazione al sito d'azione è la biodisponibilità, che dipende da:

quantità totale di farmaco ceduto dalla forma farmaceutica che raggiunge inalterato il circolo sistemico

velocità con cui la quota di farmaco disponibile raggiunge il sito d'azione

BIODISPONIBILITA'

Si definisce **biodisponibilità** la frazione di farmaco non modificato che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via

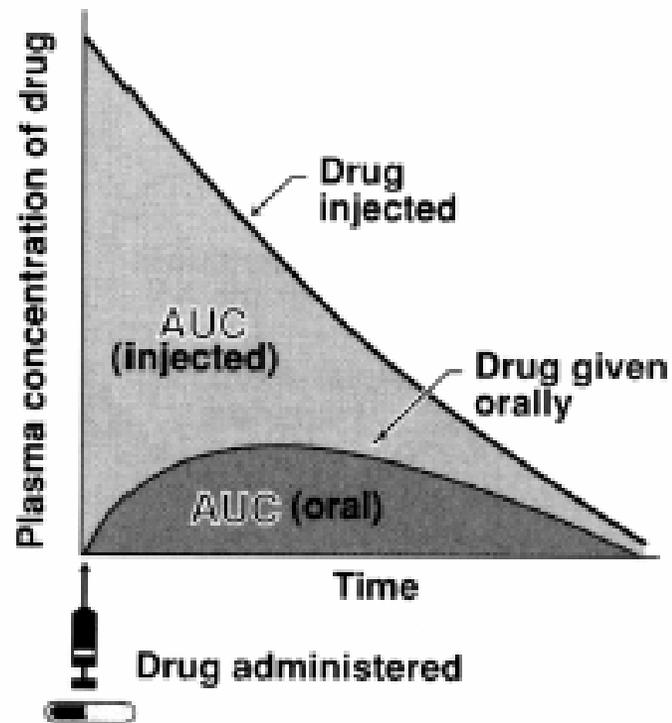
Vie di somministrazione e biodisponibilità

Endovenosa	100%
Intramuscolare	$\leq 100\%$
Sottocutanea	$\leq 100\%$
Orale	$< 100\%$
Rettale	$< 100\%$
Inalatoria	$< 100\%$
Transdermica	$\leq 100\%$

DETERMINAZIONE DELLA BIODISPONIBILITA'

Se si riporta in un grafico la **concentrazione plasmatica** di un farmaco rispetto al **tempo**, si determina **l'AREA SOTTO LA CURVA** che rappresenta la quantità di farmaco che raggiunge la circolazione

$$\text{Bioavallability} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC injected}} \times 100$$



La biodisponibilità di un farmaco somministrato per via orale è il **rapporto tra l'area calcolata per la via orale e l'area calcolata per la via endovenosa**