

Esploriamo i biosimilari:

la loro storia, ed il mondo
che ruota attorno ad essi

Sentiamo il parere
dell'oncologo medico
e del farmacista ospedaliero
sull'uso dei **biosimilari**

Un nuovo master

sulle Malattie Rare
e Farmaci Orfani,
vediamo i dettagli

Emergenza Covid-19:

prima esperienza
di un Comitato Etico
unico nazionale



3

Editoriale

Elena Ottavianelli e Sergio Caroli

4

I biosimilari in Italia: una storia in forma narrativa

Pierluigi Navarra

6

La valutazione della biosimilarità attraverso la comparazione di *originator* e biosimilare: aspetti legati alla analisi dei parametri di qualità

*Filomena Nappi, Francesca Luciani,
Andrea Gaggioli, Carlo Pini*

7

Farmaci biotecnologici: accesso e sostenibilità l'esempio delle malattie reumatiche

Silvia Tonolo

8

Farmaci biosimilari: strumento di governance e di sviluppo dell'innovazione?

Giuseppe Assogna

10

Il valore del farmaco biosimilare per il SSN

Giorgio Lorenzo Colombo

12

Il farmaco biosimilare: qualità e dintorni

Sergio Caroli

14

Clinical pharmacological comparison of *originator* and similar biological medicinal products

Sandor Kerpel-Fronius

15

Biosimilari: il commento del farmacista

Alessio De Luca, Rina Campopiano

16

Biosimilari in oncologia: prescrizione dell'oncologo o del sistema sanitario regionale?

Armando Orlandi

18

Biosimilari e *Real World Evidence*: cosa ci dicono le banche dati amministrative sanitarie italiane?

Marco Tuccori

20

“Cellule T sintetiche” per terapie cellulari immuno-oncologiche

Domenico Barone

21

Master Bicocca al via la XII edizione

Domenico Criscuolo

21

Il master di II livello in “Malattie rare e farmaci orfani” - L'Università di Milano-Bicocca presso la Delegazione Pontificia di Loreto

Antonio Torsello e Fiorenzo Mignini

22

Testing a Single National Ethics Committee

Domenico Criscuolo

23

Addio

Domenico Criscuolo



In partnership with
King's College London



Build Your Future in Medical Affairs

Earn your Medical Affairs in Medicines Development Certification (CMD)

The Academy in partnership with academia, industry leaders, and professional associations is fostering competencies and improving performance in medical affairs and medicines development via our online professional Certification Program.

Join us and shape the future of medicines development!

LEARN MORE: <https://ifappacademy.org>

I farmaci biosimilari sono una categoria di prodotti medicinali relativamente nuova. Non stupisce perciò che le loro implicazioni scientifiche, cliniche e normative siano tuttora in notevole sviluppo. Le nostre conoscenze sui farmaci biologici e biosimilari possono beneficiare in misura significativa da questa situazione fortemente evolutiva e portare di fatto ad una loro sempre più diffusa accettazione sotto il profilo clinico. Non ultime in questo contesto sono le opportunità offerte dai biosimilari dal punto di vista del contenimento della spesa pubblica a fronte dei costi elevati per il Servizio Sanitario Nazionale che caratterizzano in genere i farmaci biologici, come ad esempio quelli per il trattamento di patologie tumorali. Nell'ultimo decennio la produzione dei farmaci biologici, soprattutto per quelle che riguarda quelli per uso oncologico e immunologico, è aumentata a livello mondiale in maniera così notevole da superare persino il tasso di crescita di quella relativa alle molecole di sintesi chimica ed a occupare progressivamente una fetta del mercato che oggi si stima sia largamente superiore al 10%. La prevedibile espansione dei farmaci biologici al trattamento di patologie per le quali finora non sono stati impiegati e la competizione che ne seguirà con i biosimilari, che da questi potranno poi derivare al momento opportuno, costituiranno due aspetti fondamentali dello sviluppo prevedibile in questo settore.

Pertanto, la cessazione delle coperture brevettuali e delle esclusioni commerciali che sta man mano avendo luogo per i farmaci biologici esistenti ha come conseguenza una crescente attività tesa a porre sul mercato i loro analoghi biosimilari. Ciò che caratterizza i farmaci biologici è il fatto che essi sono prodotti in sistemi biologici o estratti da matrici biologiche. Come tali essi sono quindi suscettibili di variabilità spontanea nel tempo rendendo così particolarmente complesso il processo di produzione di farmaci biosimilari, che posseggano tuttavia un grado di sicurezza ed efficacia equivalente a quello del farmaco biologico originatore. In questo scenario, di per sé già notevolmente articolato, è inoltre doveroso porre la giusta enfasi sull'importanza che l'ottenimento di dati sperimentali accurati ha per dimostrare l'analogia tra farmaci di riferimento ed i corrispondenti biosimilari e quindi la disponibilità di metodologie analitiche altamente sofisticate e capaci di evidenziare sia in termini qualitativi che quantitativi anche le più modeste differenze che tra le due tipologie di farmaco possano esistere. Allo stesso modo è doveroso monitorare i dati clinici per confermare l'efficacia e sicurezza terapeutica al pari delle molecole *originator* e diffondere una maggiore serenità e fiducia nell'utilizzo di queste molecole tra i pazienti.

Sulla base delle argomentazioni suesposte si è ritenuto opportuno dedicare a questa tematica un numero monografico del Giornale della SIMeF. Esso è formato da una serie di articoli che riportano le opinioni in questo ambito espresse da esponenti di diversi organismi pubblici e di enti privati, vale a dire Associazione Nazionale Malati Reumatici, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli Interventi Terapeutici, Università Cattolica, Università di Pavia e Università Semmelweis di Budapest. È auspicabile che le considerazioni fatte dagli autori possano fornire un quadro esauriente relativamente ad una materia di grande rilievo per la salute di tutti e per l'economia globale con il conseguente giusto riconoscimento che spetta al mondo della ricerca e della produzione e portare in definitiva ad una utilizzazione sempre più appropriata dei farmaci biosimilari.

Elena Ottavianelli

Direttore Scientifico AICRO

Sergio Caroli

Consigliere SIMeF



I biosimilari in Italia: una storia in forma narrativa

Quando Sergio Caroli - curatore di questo numero monografico del Giornale della SIMeF - mi ha chiesto di scrivere un articolo sui biosimilari, la lista dei contributi era già piuttosto folta e molti argomenti di interesse erano stati assegnati. Così ho pensato: questa potrebbe essere l'occasione buona per raccontare i biosimilari in forma narrativa. Un po' per mio divertimento, un po' per spezzare il ritmo delle molte letture di carattere sicuramente più tecnico e regalare al lettore un momento di relax.

Già, ma da dove iniziare? Sarebbe ovvio far partire la narrazione dalla metà dello scorso decennio, allorché i primi farmaci biotecnologici iniziarono a perdere la copertura brevettuale in Europa. In realtà, per capire meglio come sono andate le cose in Italia, conviene far cominciare la nostra storia qualche anno prima, e cioè proprio all'inizio del nuovo millennio, quando furono fissate le regole (oggi diremmo: la *governance*) per l'altra grande classe di farmaci a brevetto scaduto, gli equivalenti (più noti col nome - popolare ma tecnicamente infelice - di generici). Per questi ultimi, fu introdotto allora uno strumento che nel corso del tempo si è rivelato molto utile: le cosiddette "liste di trasparenza". Diamo per scontato che il nostro lettore medio sappia di cosa si tratta; diremo solo che l'inserimento di farmaci generici (insieme con il loro originatore) nelle liste di trasparenza permetteva di ottenere i classici due piccioni con una fava, ossia autorizzava la sostituzione automatica di prodotti con lo stesso principio attivo (generico in sostituzione dell'originatore, o anche generici fra loro), ma soprattutto creava un meccanismo di risparmio automatico per il SSN, poiché il prezzo pagato per ogni farmaco andato "fuori brevetto" veniva a coincidere con quello del generico col prezzo più basso fra quelli inclusi nelle liste di trasparenza per quel determinato principio attivo. Questo meccanismo consentiva un risparmio "a monte" per il sistema sanitario (stimabile ogni anno con una certa precisione, ed indipendente da meccanismi commerciali "a valle", qua-



Pierluigi Navarra

laurea in Medicina (1982) e specializzazione in Farmacologia Clinica (1986) presso l'Università Cattolica in Roma. Sempre in Cattolica è divenuto Ricercatore (1988), Professore Associato (1992) e successivamente Professore Ordinario di Farmacologia (2002). Primario della UOC di Farmacologia del Policlinico Gemelli (dal 2004 ad oggi), Direttore del Dottorato di Neuroscienze (2007-2012), Direttore di Master di 2° livello (dal 2007 ad oggi), Direttore dell'Istituto di Farmacologia (dal 2014 ad oggi). Dal 1998 al 2004 è stato esperto della CUF; nel biennio 2001-2003 ha coordinato la sotto-commissione di farmacovigilanza. Dal 2004 al 2016 è stato esperto AIFA per la valutazione di dossier registrativi per procedure nazionali e comunitarie. È autore di oltre 220 lavori, con più di 6600 citazioni.

li le gare d'acquisto ospedaliera); inoltre, veniva garantita la libertà prescrittiva del medico e d'altro canto la libertà di scelta del paziente, poiché è sempre possibile ottenere il farmaco cosiddetto *brand*, pagando un differenziale di prezzo che - a causa delle cifre in genere modeste - spesso il singolo cittadino è in grado di sostenere (ma che cumulativamente negli ultimi tempi ha superato la cifra di un miliardo di euro l'anno!).

Certo, coi generici le cose erano state più semplici: in effetti, la piena identità chimica del farmaco-copia col suo originatore permetteva, una volta verificato che la formulazione farmaceutica del generico non avesse influenza sul profilo cinetico rispetto al prodotto di riferimento, di applicare senza grossi problemi di salute pubblica il meccanismo della sostituzione automatica. Inoltre, parlare di generici significava in sostanza parlare di farmaceutica territoriale, mentre lo scenario di impiego dei farmaci biotecnologici e dei loro farmaci-copia è rappresentato in genere dalla farmaceutica ospedaliera, con tut-

ti gli aspetti di maggiore complessità che il "buco nero" degli ospedali comporta. Quando si affacciarono sulla scena i primi farmaci-copia di medicinali biologici (questo avveniva appunto in Europa intorno al 2005), a rendere più difficili le cose c'era il fatto che le complessità strutturali dei farmaci biotecnologici non permettono di produrre copie identiche dell'originatore. Qui forse, giudicando col senno di poi, fu compiuto dai responsabili di EMA quello che potrebbe essere considerato un "peccato originale": aver scelto un nome - biosimilari - che suggerisce delle differenze anziché sottolineare l'identità fra originatore e farmaco-copia. A onore del vero, i colleghi di EMA avevano molti buoni motivi per scegliere questo nome di battesimo; però è anche vero che, sulla base dell'esperienza acquisita coi farmaci generici, la comunità scientifica era già avvezza a ragionare in termini di equivalenza terapeutica fra farmaci e quindi un nome come ad esempio "equivalenti biotecnologici" sarebbe stato forse più funzionale a favorirne la successiva diffusione. Ma si sa, un nome un destino (*nomen omen*), e così per i biosimilari il primo tratto di strada è stato in salita, soprattutto se consideriamo che EMA, normalmente piuttosto restia a dettare regole a valenza nazionale, non consigliava la sostituzione del farmaco originatore col biosimilare, in particolare nei pazienti cosiddetti *experienced*.

A fronte di questa scarna linea di indirizzo da parte dell'Agenzia Europea, peraltro di carattere restrittivo, da più parti vi era la percezione che fossero necessarie delle regole ad hoc per gestire l'arrivo sul mercato di questa nuova classe di prodotti. Così, a partire dal 2005 molti paesi europei si sono attivati nel darsi una *governance* nazionale, con varie sfumature che andavano dalle forme più liberiste a quelle più impositive e regolate, come ad esempio in Germania. Che succedeva in quel torno di tempo in Italia? Si può dire: poco o niente. Fu stabilita una scontistica nella negoziazione dei prezzi, che valeva in maniera unilaterale per il biosimilare. Inoltre, si constatò un po' malinconicamente che il sistema delle liste di trasparenza - così

come era stato concepito per i generici - non poteva essere applicato ai biosimilari poiché non era praticabile il meccanismo della sostituzione automatica. Quindi i biosimilari rimanevano fuori dalle liste di trasparenza. Questo sul fronte di AIFA. In altri ambiti, per un po' di tempo circolò una proposta di legge a firma dei senatori Cursi, Tomassini e De Lillo, che però non vide mai la luce. Cosa c'è stato dietro a tanta inerzia, specie se ci confrontiamo con gli altri grandi mercati europei del farmaco? Di fronte ad un interrogativo del genere, ci si potrebbe sbizzarrire nelle ipotesi, fino a qualche *weird tale* di fanta-farmacologia... In realtà, personalmente credo che in quel periodo l'interesse per il tema fosse modesto perché modeste erano le dimensioni del mercato. In effetti, la prima generazione di biosimilari includeva un piccolo numero di molecole ed aree terapeutiche limitate o anche vere e proprie nicchie, in un momento storico (parliamo degli anni dal 2007 al 2011) in cui decine e decine di *small molecules* - fra cui molti importanti *blockbusters* - andavano fuori brevetto, assicurando risparmi per il SSN che erano quantizzabili in diverse centinaia di milioni di euro all'anno. Erano gli anni in cui le statistiche di AIFA mostravano, con giusto orgoglio, il raggiungimento ed il consolidamento di un equilibrio nella spesa farmaceutica e forse questo scenario non fu di aiuto nell'inquadrare con tempismo il problema della *governance* dei biosimilari.

Questo stato di cose rimase sostanzialmente immutato per un lungo periodo di tempo, punteggiato da alcune iniziative da parte di AIFA (un primo "*position paper*", seguito da un "*concept paper*" di lunga gestazione) che, con cautela e nel corso di vari anni, andavano nella direzione di una graduale apertura nei confronti dei biosimilari. Valutate oggi, queste iniziative risultarono poco incisive, essenzialmente per il fatto di essere dei documenti di indirizzo piuttosto che delle norme di legge. La mancanza di norme a valenza nazionale (insomma, un qualcosa di simile a quanto era stato fatto con i generici), a fronte di una forte spinta da parte del comparto regionale, che per motivi di risparmio di spesa tendeva ad introdurre norme locali impositive a favore dei biosimilari, produsse in quel periodo un forte aumento del contenzioso fra settore pubblico ed aziende farmaceutiche - tutto giocato sul *leitmotiv* della contrapposizione fra libertà prescrittiva del medico e norme locali di tipo impositivo - che finì con lo spostare (tristemente) la *governance* dei biosimilari dalle sedi deputate, ossia i palazzi romani di MinSan ed AIFA, verso le aule dei tribunali amministrativi regionali, con qual-

che puntatina al Consiglio di Stato. E questa è storia che arriva fino ai giorni nostri.

Nel frattempo è intervenuta una novità che ha modificato lo scenario in maniera importante. La novità è rappresentata dall'arrivo dei biosimilari di seconda generazione. Ci riferiamo alle copie di anticorpi monoclonali, o anche di proteine di fusione, che hanno alzato di molto la soglia di complessità delle questioni relative ai biosimilari. E per maggiore complessità intendo vari aspetti, che spaziano dalla struttura delle molecole fino alla grande rilevanza dei loro impieghi in terapia. È possibile fissare la data di inizio di questa svolta nel 2015, anno in cui sono arrivati sul mercato europeo i primi biosimilari di infliximab, anticorpo monoclonale anti-TNF e farmaco di importanza centrale nel trattamento di molte patologie su base infiammatoria. Questo è stato l'inizio; nell'arco degli ultimi quattro anni molti di questi anticorpi sono andati fuori brevetto. Cosa è cambiato con i cosiddetti biosimilari 2.0? La risposta è semplice: molte di queste molecole sono stati dei *blockbuster* con fatturati mondiali di decine di miliardi di dollari all'anno. Per fare un esempio emblematico: adalimumab, un altro anti-TNF somministrabile per via sottocute, da solo costava al SSN, prima di andare fuori brevetto, oltre 100 milioni di euro all'anno. Per non parlare delle implicazioni nel settore dell'oncologia. Quindi, con i biosimilari 2.0 si è avuta la chiara percezione che il *big money* legato a questi originatori ad alto costo potesse tradursi per il *payor* pubblico in una possibilità concreta di notevoli risparmi.

L'aumento delle poste in gioco ha avuto l'indubbio merito di sensibilizzare il legislatore alla questione dei biosimilari: sarà stato anche per la concomitanza con l'apparente progressiva impossibilità a mantenere in pareggio la spesa farmaceutica, a causa dell'aumento incontrollabile della spesa ospedaliera, ma con la Legge di Bilancio per l'anno 2017 sono state introdotte delle norme che - pur con dei limiti che andremo a discutere - possono essere definite un primo tentativo organico di *governance* per i biosimilari. Si trattava in sintesi di due norme: la prima, nel segno della continuità con un decennio di precedenti politiche di cautela prescrittiva, ribadiva la libertà di scelta per il medico prescrittore. La seconda stabiliva le regole per le gare di acquisto dei biosimilari, con ben definiti meccanismi di competizione. Molti osservatori hanno evidenziato un certo grado di schizofrenia fra le due norme poiché dei meccanismi di mercato che selezionino alcuni prodotti anziché altri su una base di convenienza economica vanno a con-

fliggere in modo diretto con le possibilità di scelta da parte del medico prescrittore. Per non parlare degli aspetti di disallineamento dei meccanismi di gara sul territorio nazionale. Ma tant'è, avere a disposizione uno strumento - spuntato e rozzo che sia - è pur sempre meglio di niente e qualche risultato si è visto, giacché le gare condotte seguendo questa normativa stanno comunque producendo interessanti forme di risparmio per i nostri sistemi regionali, senza che - e questo va ribadito per quanto possa sembrare banale - si stia registrando alcun problema di salute pubblica legato all'impiego dei biosimilari.

Un'altra novità di rilievo registrata nel corso del 2018 è stata la pubblicazione del secondo *position paper* di AIFA sui biosimilari. In questo documento l'agenzia, al termine di un lungo percorso di riflessione, rompe gli indugi e si schiera apertamente in favore dell'intercambiabilità fra biosimilari ed originatori, indipendentemente dalla condizione di paziente *naïve* al trattamento piuttosto che *experienced*. Con il secondo *position paper* di AIFA l'Italia è andata così ad allinearsi a posizioni già assunte da altri paesi europei più di dieci anni prima (e si può aggiungere, senza grossi travagli).

Siamo così giunti ai giorni nostri, ed il mio racconto volge al termine. Si può concludere con un lieto fine? Ci proviamo... Si invoca da più parti, e da anni ormai, la necessità di una nuova *governance* farmaceutica (e, nell'ambito di questa, di una *governance* dei biosimilari). Sono stati fatti anche dei tentativi, che però non sembra abbiano portato grossi risultati. Analizzare le cause di questa apparente incapacità a darci buone regole ed elaborare buone strategie non rientra nel nostro racconto, non sarebbe certamente un lieto fine per questa storia. Allora, diamo un'occhiata ai numeri, e vediamo come ce la caviamo nei confronti europei. Scopriamo che in fondo non andiamo malaccio ed i consumi di biosimilari non sono poi così diversi da quelli di altri paesi che hanno stabilito regole in maniera certo più tempestiva. Verrebbe da dire: non andiamo malaccio, a dispetto di tutto. Bene, sembrano esservi regole di mercato e bravi operatori che mandano avanti le cose - facendo un buon lavoro - anche avendo a disposizione strumenti non proprio affilatissimi. E questo è un lieto fine o, per meglio dire, un finale dal gusto agro-dolce; spero che il mio lettore ne sia soddisfatto, meglio di così non si può fare...

Pierluigi Navarra

Sezione di Farmacologia, Dipartimento per la sicurezza e bioetica, Università Cattolica, Roma.

La valutazione della biosimilarità attraverso la comparazione di *originator* e biosimilare: aspetti legati alla analisi dei parametri di qualità

Il termine biosimilare indica un medicinale simile a un farmaco biologico di riferimento (*originator*), già autorizzato nell'Unione Europea, cui sia scaduta la copertura brevettuale. Il concetto di "medicinale biologico simile" è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea dalla Direttiva 2001/83/CE (1) e successive modificazioni, mentre la Direttiva 2004/27/CE (2) ha fornito una definizione di prodotto biosimilare recepita nella normativa italiana con il D.Lgs. n.219/2006.

Negli anni, EMA ha predisposto vari documenti riguardanti i farmaci biosimilari nei quali viene ribadito che per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato e che viene definito "medicinale di riferimento" (3). I concetti basilari da considerare nel contesto dei farmaci biosimilari derivano dal fatto che il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono, di fatto, la stessa sostanza biologica, anche se possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Un biosimilare e il suo *originator*, pur essendo ottenuti mediante modalità differenti, sono essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Da questi presupposti ne deriva che un ruolo critico del processo di valutazione di un biosimilare è rappresentato dalla comparazione del suo profilo di qualità rispetto a quello dell'*originator*, mediante lo svolgimento di analisi *side-by-side*. Tale disamina precede la valutazione comparativa della sicurezza e dell'efficacia.

Occorre sottolineare che nella pratica tale confronto è molto complesso perché è legato al numero di differenti lotti di *originator* e di biosimilare esa-



Carlo Pini

da oltre 25 anni esperto di farmaci biologici e biotecnologici, dal gennaio 2017 è Direttore del Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci (CNCF) presso l'Istituto Superiore di Sanità, una struttura che si occupa, in qualità di laboratorio ufficiale per il controllo dei medicinali, di effettuare analisi e valutazioni sui medicinali in commercio.

minati, dall'approccio seguito per confrontare i dati e dall'utilizzo di opportuni approcci statistici. L'esercizio di valutazione della biosimilarità (*biosimilarity exercise*) utilizza, per quanto riguarda la qualità, i dati di rilascio, nonché quelli ottenuti da una caratterizzazione estesa del biosimilare e dell'*originator*. Di particolare rilevanza sono i metodi analitici volti a caratterizzare la struttura primaria, secondaria e terziaria della molecola, il profilo di impurezze, il profilo di glicosilazione, l'eterogeneità di carica e di peso molecolare e l'attività biologica della molecola, determinata utilizzando più metodi ortogonali in grado di valutare diverse funzionalità correlate al meccanismo di azione. I dati ottenuti dagli esami *side-by-side* vengono poi valutati in maniera puntiforme e/o utilizzando metodi statistici. Tuttavia, la valutazione può risultare complessa, sia a causa della limitata numerosità del campione statistico che della difficoltà a definire le differenze che possono essere considerate ammissibili ai fini della dimostrazione della biosimilarità. Il confronto può essere effettuato sulla analisi degli intervalli dei valori individuali (ad esempio, *range min-max*, intervalli di tolleranza),

ovvero introducendo l'approccio degli intervalli di confidenza per i valori medi dei risultati ottenuti per ciascuna analisi e per ciascuna caratteristica strutturale sia nel farmaco *originator* che nel biosimilare, nel caso in cui sia dimostrabile che i campioni statistici dei lotti esaminati seguano una distribuzione normale. Inoltre, nel caso in cui si proceda con valutazioni statistiche, va precisato che il risultato della valutazione non può essere considerato assoluto e dirimente, ma va contestualizzato tenendo conto dei dati clinici sul biosimilare, al fine di formulare conclusioni sulla base di tutte le informazioni disponibili. Infatti, l'esercizio di valutazione della comparabilità a livello di qualità tra *originator* e biosimilare è solo uno dei tre passi, certamente molto critico, che deve essere affiancato alla analisi comparativa di efficacia e sicurezza. Solo il soddisfacimento dei tre aspetti nella loro totalità consentirà al farmaco biosimilare di essere autorizzato e quindi utilizzato.

Filomena Nappi, Francesca Luciani, Andrea Gaggioli, Carlo Pini

Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità

Bibliografia

1. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083>.
2. Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0027>.
3. Guidelines on Biosimilar Medicinal Products, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>.

Farmaci biotecnologici: accesso e sostenibilità

L'esempio delle malattie reumatiche

Le persone con una patologia reumatica, quelle che sono rappresentate dalla Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR Onlus), costituita da 21 sezioni regionali e con circa ventimila iscritti, possono contare su centri di eccellenza, su personale medico-infermieristico di grandi capacità e professionalità e sulla disponibilità del servizio di farmacovigilanza AIFA. Tuttavia, come l'esperienza insegna, il percorso che un cittadino con patologia cronica reumatica affronta è cosparso di ostacoli. Negli ultimi mesi ANMAR ha raccolto un allarmante numero di segnalazioni che denunciano difficoltà di accesso alle terapie biotecnologiche in talune regioni, medici impossibilitati a mantenere, laddove necessaria, la continuità terapeutica, cambi di terapia in pazienti che hanno conseguito il controllo sulla malattia senza un'adeguata informazione e senza che vi sia stato un formale consenso da parte loro. L'unica ragione che guida questi comportamenti è di natura economica, cioè risparmio forzoso, pensando alle terapie che sono necessarie solo in termini di spesa e non come risparmio di risorse (invalidità evitate, costi sociali). Una valutazione del rapporto costo-beneficio dovrebbe invece essere fatta in maniera più appropriata.

Sin dal loro avvento i farmaci biotecnologici hanno rivoluzionato la vita dei pazienti con patologie reumatiche, ne hanno migliorato la qualità di vita ed hanno pertanto consentito loro di condurre un'esistenza "normale". ANMAR è la più grande associazione di pazienti reumatici italiana ed ha sem-



Silvia Tonolo

è Presidente dal 2012 a tutt'oggi della AMaRV (Associazione Malati Reumatici del Veneto) con 13 Sezioni. Dal 2013 è membro effettivo del tavolo permanente c/o la regione Veneto - programmazione sanitaria, tutela della salute. Dal gennaio 2017 è Presidente ANMAR Onlus (Associazione Nazionale Malati Reumatici), associazione di II livello che raggruppa 21 associazioni regionali. Si occupa di politica sanitaria in ambito reumatologico a tutela dei malati reumatici, per garantire equità ed accesso alle cure a tutti i pazienti reumatologici italiani.

pre sostenuto che i farmaci biosimilari rappresentino per i soggetti reumatici la possibilità - e questo vale anche per i malati dermatologici e per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) - di fornire a più persone accesso a tali cure. In realtà, nonostante il risparmio conseguente all'utilizzo dei biosimilari, in alcune regioni l'accesso ai biotecnologici a brevetto non scaduto non è stato possibile ed addirittura in alcune di esse sono state emanate delibere che hanno limitato il diritto di cura. Un esempio fra tutte è la regione Sardegna, che non ha provveduto all'approvvigionamento di alcuni farmaci innovativi con gravi disagi per i pazienti che ne hanno necessità. È quindi necessario un equo accesso alle cure ed all'assistenza rapida in modo omogeneo in tutta la Penisola, in particolare per quanto riguarda l'accesso alla migliore terapia per il singolo problema di salute.

Parlare solo di risparmi senza poi prendersi carico di pazienti che hanno una patologia che li accompagnerà per tutta la vita è come abbandonarli ad un sistema che genera nel paziente la sensazione di essere un costo ed un peso. Di fatto, invece che operare tagli lineari, bisognerebbe fare informazione, estendere la condivisione e trovare soluzioni che possano aiutare i nostri sistemi sanitari regionali ad essere quanto più appropriati possibile. È arduo accettare il fatto che chi vive in una regione sia più fortunato di uno che viva in un'altra. ANMAR già negli anni scorsi denunciava la migrazione sanitaria dei malati reumatici: nel 2020 i malati reumatici continuano a fare i viaggi della speranza.

Oggi il paziente non deve più essere considerato un semplice "assistito", o addirittura essere "valutato" come un costo, ma deve essere visto come un malato consapevole dei propri diritti, deciso ad affermare la sua condizione di cittadino non più "beneficiario" passivo, ma contraente attivo. Un paziente consapevole si assume la responsabilità delle proprie scelte dopo essere stato debitamente informato, si preoccupa di mantenersi in salute adottando stili di vita adeguati, evita di consumare risorse che sono a disposizione di tutti in maniera inappropriata (cittadino attivo, consumatore partecipativo, sempre più esigente, coinvolto nei processi decisionali).

Il paziente oggi è sempre più alla ricerca di:

- accesso diretto ad informazioni sanitarie autorevoli, personalizzate ed utilizzabili;

- controllo sulle proprie condizioni di salute, anche attraverso una diretta gestione dei propri dati e delle varie opzioni diagnostiche e terapeutiche disponibili;
- relazioni dirette ed informali con le strutture sanitarie e con i professionisti;
- un ruolo attivo nelle reti di assistenza.

È necessario quindi stipulare un nuovo patto tra medici e cittadini che fondi le sue radici sulla cultura della fiducia, su un'intesa consensuale e sulla volontà di lavorare per il bene comune. Va posta al centro del rapporto medico-paziente una relazione per attuare dove sia possibile la corresponsabilizzazione, cioè la condivisione dei rischi, degli errori e delle possibilità. Una citazione che merita di essere ricordata è quella che afferma che *“il medico rappresenta nella nostra società colui che, attraverso l'empatia ed*

il rapporto umano e di fiducia che lo lega al paziente, riesce a garantire i diritti previsti dalla nostra Carta Costituzionale: il diritto alla salute ed il diritto all'autodeterminazione. Garantire tutto ciò senza sovvertire l'assetto valoriale dell'essere medico è la sfida che coinvolge oggi non solo la professione medica, ma tutte le professioni sanitarie e la società civile” (relazione del Presidente Dr. Anelli agli stati generali della professione medica, Roma, 16 – 17 maggio 2019).

Una comunicazione poco chiara o carenze nel processo informativo generano insoddisfazione. Strategie negative da parte delle strutture sanitarie relativamente alle relazioni con il pubblico generano insoddisfazione per oltre il 70% dei pazienti, mentre una comunicazione povera o inefficace è stata individuata come l'origine di oltre il 65% di eventi sentinella (relazione Dr. Anelli, vedi sopra). La comu-

nicazione esterna ed interna contribuisce a creare coerenza tra identità organizzativa, cultura organizzativa ed immagine interna ed esterna, condizioni indispensabili per aumentare la fiducia dei pazienti. Un paziente informato è un paziente coinvolto. È peraltro essenziale limitare gli sprechi e garantire una maggiore aderenza alle terapie prescritte per una migliore gestione e prevenzione degli eventi avversi. Infine va considerato che il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nei tavoli decisionali per condividere scelte e strategie e per prendere parte a quelle discussioni che guidano i processi a tutela della salute è fondamentale per garantire appropriatezza e sostenibilità delle cure.

Silvia Tonolo

Presidente della Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR Onlus), Roma

INNOVAZIONE

FARMACI BIOSIMILARI: STRUMENTO DI GOVERNANCE E DI SVILUPPO DELL'INNOVAZIONE?

In Italia, come pure nel mondo, assistiamo ad una domanda di salute in continuo aumento, ma abbiamo, per fortuna, molti nuovi farmaci, in particolare quelli cosiddetti innovativi, che consentono di raggiungere risultati clinici un tempo assolutamente non ipotizzabili. Sono passati ormai più di 30 anni dalla produzione del primo farmaco biologico, l'insulina ricombinante, e da quel momento, milioni di pazienti hanno beneficiato della terapia biologica, che non solo ha reso possibili opportunità di cura prima inimmaginabili, ma ha rivoluzionato positivamente l'evoluzione di numerose malattie gravi e invalidanti. Il costo di questa innovazione è però molto elevato ed uno dei principali problemi che le autorità regolatorie hanno dovuto e dovranno affrontare è quello della sostenibilità economica di questa innovazione, obbligando ad una seria e ponderata



Giuseppe Assogna

Presidente SIFEIT (Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli Interventi Terapeutici), ha maturato una vasta esperienza in aziende farmaceutiche multinazionali, ha ricoperto e ricopre incarichi di insegnamento a master e corsi di perfezionamento presso l'Università Cattolica, Sapienza e Tor Vergata.

riflessione sui meccanismi di controllo e di gestione della spesa. Risulta opportuno perfezionare, o in alcuni casi realizzare, strumenti di governo della spesa senza che questo precluda un'accessibilità alla cura, ma anzi ne permetta, con gli stessi strumenti, una maggiore diffusione sociale. Per numerosi farmaci

biologici, è scaduta o sta per scadere la copertura brevettuale e questo ha permesso e permetterà di autorizzare l'immissione in commercio dei corrispondenti farmaci biosimilari.

Il farmaco biosimilare è un medicinale simile ad uno biologico già approvato (cosiddetto *reference product* o originatore), non più protetto dai diritti di brevetto e di esclusività di mercato. Una variabilità naturale della fonte biologica e del processo produttivo possono determinare differenze minime e trascurabili tra il biosimilare e il suo medicinale di riferimento, ma i controlli di qualità imposti nel processo produttivo garantiscono che queste differenze non influenzino l'efficacia o la sicurezza del farmaco. Il programma di ricerca e sviluppo deve volgere a dimostrare la "biosimilarità", intesa come la

comparabilità tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche) e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza. Pertanto, l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco biosimilare si basa su un rigoroso processo di confronto con il prodotto di riferimento, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. EMA è responsabile della valutazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei biosimilari nell'Unione Europea. In Italia, AIFA valuta la rimborsabilità del farmaco biosimilare, ne decide il regime di dispensazione e, attraverso una procedura negoziale, ne definisce il prezzo, ridotto rispetto a quello del prodotto di riferimento.

Nel secondo *position paper* sui biosimilari (1), AIFA ha ritenuto utile chiarire e dettagliare la propria posizione sugli aspetti scientifici, regolatori e normativi di questi farmaci. In particolare, viene ribadito che il loro rapporto beneficio-rischio è il medesimo di quello degli originatori di riferimento e per tale motivo AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento, riconoscendo, comunque la scelta del trattamento al medico prescrivente, cui compete di prendere decisioni coerenti con un uso appropriato delle risorse e provvedere ad una corretta informazione al paziente sull'uso di questi farmaci. È un'apertura importante che ha consentito all'Italia di allinearsi agli altri Paesi europei dove da tempo questa posizione è stata valutata e normata.

La definizione di intercambiabilità della OMS, ricordata anche nel secondo *position paper*, è quella secondo cui un prodotto farmaceutico è intercambiabile quando:

- *si preveda abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica* (2);
- *l'intercambiabilità si riferisca alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico*

in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrivente (2).

Il secondo *position paper* di AIFA sottolinea inoltre il ruolo fondamentale del biosimilare nella sostenibilità economica del SSN, che può essere garantita solo grazie a scelte dettate anche da principi di economicità. Tuttavia, pur essendo il mercato dei farmaci biosimilari in espansione in tutta Europa, *esistono notevoli differenze tra gli Stati Membri dell'UE relativamente sia ai tassi di utilizzo dei biosimilari, sia alle politiche di fissazione e regolazione dei prezzi* (1).

Ora molti dei pazienti che beneficiano del trattamento con i biosimilari sono malati cronici, con patologie quali ad esempio tumore, sclerosi multipla, diabete, artrite reumatoide, morbo di Crohn, malattie autoimmuni e rare, e questo porta, necessariamente, a fare alcune doverose riflessioni sull'importanza di questi farmaci nell'ottica della sostenibilità di sistema. A tale proposito torna utile citare i dati IQVIA (3), che quota a oltre 1 miliardo di euro il mercato di otto importanti farmaci biologici destinati a perdere la protezione brevettuale entro il 2022. Secondo IQVIA, senza la concorrenza dei biosimilari, tra il 2018 e il 2022 la spesa per queste otto specialità toccherebbe un valore complessivo di 6,5 miliardi di euro; ipotizzando invece l'ingresso sul mercato dei

corrispondenti biosimilari, ad un prezzo inferiore del 20% o del 30% rispetto a quello degli originatori, si potranno ottenere risparmi tra i 299 e i 448 milioni di euro (Fig. 1).

Esiste vera innovazione solo quando i vantaggi sono diffusi, diceva Henry Ford. I biosimilari rappresentano senza dubbio una grande opportunità, sia perché poter dare spazio all'innovazione è alla base di un corretto processo di cura dei pazienti, sia perché la sostenibilità del SSN può essere garantita solo grazie a scelte dettate anche da principi di economicità. L'augurio è che venga ampliata l'informazione sulle caratteristiche ed il corretto utilizzo dei farmaci biosimilari, sulla consapevolezza del risparmio per il SSN e sulla conseguente possibilità di estendere le cure ad un maggiore numero di pazienti, esortando tutta la comunità scientifica a lavorare in tal senso.

Giuseppe Assogna

Presidente della Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli Interventi Terapeutici (SIFEIT)

Bibliografia

1. Secondo *Position Paper* AIFA sui Farmaci Biosimilari, http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf.
2. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.
3. <https://www.iqvia.com/>.

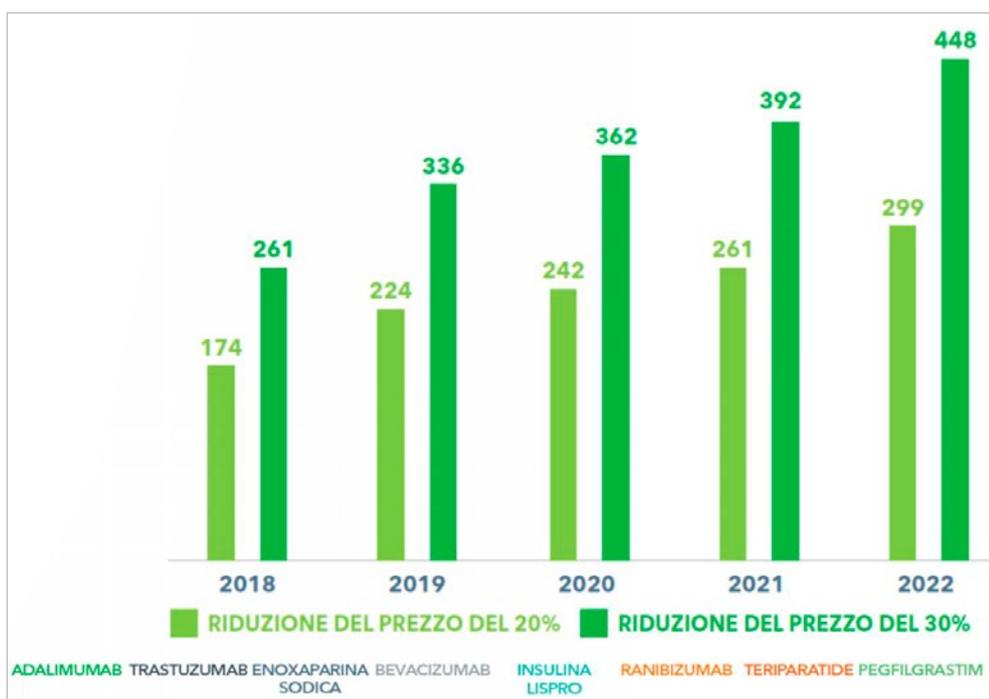


Fig. 1. Dati presentati al convegno SIFEIT sul secondo *position paper* sui biosimilari: opinioni a confronto, Roma 24 ottobre 2018.

IL VALORE DEL FARMACO

BIOSIMILARE PER IL SSN

Introduzione

La sfida odierna in ambito sanitario consiste nel gestire, su un fronte, la disponibilità di nuove e costose terapie accompagnate da una domanda crescente di salute da parte della popolazione e, sull'altro, la limitatezza delle risorse a disposizione. Le terapie biologiche sono oggi in grado di fornire risposte alla domanda crescente di salute e di migliorare la gestione ed evoluzione di patologie gravi e debilitanti in passato prive di cura, quali tumori e malattie autoimmuni. Tuttavia, gli ingenti investimenti necessari per la ricerca e sviluppo di questi prodotti si traducono negli elevati costi di acquisto degli stessi che, di riflesso, generano problematiche rilevanti in termini di sostenibilità economica delle terapie e aprono il dibattito in merito al problema dell'accessibilità alle cure innovative e del necessario miglioramento dell'allocazione delle risorse disponibili. In questo contesto l'introduzione in commercio dei farmaci biosimilari ha costituito un elemento di notevole rilievo, trattandosi di medicinali che, come suggerisce il nome stesso, sono simili per caratteristiche ai farmaci biologici originatori precedentemente brevettati e autorizzati, impiegabili allo scadere della copertura brevettuale di questi ultimi. In tal senso i farmaci biosimilari offrono un'alternativa di trattamento economicamente vantaggiosa rispetto al prodotto originatore con un profilo di sicurezza, qualità ed efficacia essenzialmente simile.



Giorgio Lorenzo Colombo

è dal 2002 docente di organizzazione aziendale presso il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Pavia, e coordinatore scientifico del master di 2° livello in Marketing & Management nel settore farmaceutico (MAMAF) presso l'Università di Pavia. È autore e co-autore di circa 200 pubblicazioni scientifiche e 3 monografie e membro di comitati scientifici di riviste *peer-review* nazionali ed internazionali.

Rispetto ai farmaci equivalenti i biosimilari sono prodotti per sintesi mediante sistemi viventi e si caratterizzano per una maggiore complessità e per l'impossibilità di essere definiti equivalenti terapeutici dei farmaci di riferimento. Per questi motivi un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, pur essendo di fatto la stessa sostanza biologica, possono presentare differenze minori dovute a un certo grado di variabilità naturale, alla loro struttura complessa e alle tecniche di produzione (1). Se per lo sviluppo del farmaco equivalente è fondamentale dimostrare la bioequivalenza, nel caso del biosimilare è indispensabile la dimostrazione della biosimilarità mediante l'esercizio di comparabilità, con cui si attesta come la variabilità naturale e le differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sua sicurezza ed efficacia. Dimostrata la biosimilarità fra i prodotti biologici da parte del titolare all'autorizzazione in commercio, il medicinale viene approvato da EMA tramite una procedura centralizzata di registrazione ed autorizzazione all'immissione

in commercio, a tutela della garanzia e della salute del paziente. Il prezzo del prodotto è invece definito dalle autorità regolatorie a livello nazionale. In Italia è AIFA che valuta la rimborsabilità del farmaco biosimilare, il suo regime di dispensazione e ne designa il prezzo mediante una procedura negoziale condotta con il produttore, ad un valore inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di riferimento, in modo analogo a quanto avviene per i farmaci equivalenti (Delibera CIPE 1° febbraio 2001) (2). I farmaci biosimilari hanno quindi in comune con quelli equivalenti il fatto di rappresentare, rispetto ai loro originatori, un'opzione terapeutica aggiuntiva, in grado di consentire il trattamento di un numero maggiore di pazienti, garantendo più salute a parità di risorse. L'impiego dei farmaci a brevetto scaduto, in luogo dei corrispettivi farmaci di riferimento, costituisce in definitiva un meccanismo di controllo della spesa farmaceutica in grado di aumentare l'efficienza del sistema economico agendo sulla concorrenzialità e stimolando la *price competition* dei produttori. Questa strategia consente di adottare farmaci meno costosi a parità di efficacia e di liberare, come conseguenza, risorse da reinvestire in altre forme di tecnologia, magari più innovative e costose, contribuendo al finanziamento della spesa per l'accesso rimborsato ai nuovi farmaci e rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica (2). L'innescò del meccanismo concorrenziale sul prezzo è uno strumento sicuramente importante che consente di risparmiare risorse senza pianificare azioni coercitive sugli operatori sani-

tari (3). Se l'impiego dei generici ha caratterizzato il passato, ora il focus si sposta sui biosimilari, con la debita necessità di considerare le differenze fra i medicinali di sintesi chimica ed i biotecnologici. A differenza di quanto avviene per i farmaci equivalenti, infatti, non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari; pertanto, la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico e concordata con il paziente che, a sua volta, non può modificare la prescrizione ricevuta (2).

Mercato biosimilari in crescita in Italia

Il mercato dei biosimilari è in costante crescita. Per quanto concerne l'Italia gli ultimi dati OsMed, pubblicati a luglio 2019 e relativi all'anno 2018, hanno confermato l'incremento nell'impiego di tutti i farmaci biosimilari disponibili in commercio già da diversi anni, come epoetine (+24,4%) e fattori di crescita (+12,7%), rispetto al 2017, che hanno contribuito rispettivamente alla riduzione della spesa del -8,6%, del -12,7% nell'ultimo anno (4). Il rapporto sottolinea anche la tendenza positiva relativa all'impiego dei biosimilari di più recente commercializzazione, quali quelli dell'infliximab, dell'etanercept, dell'insulina glargine e di rituximab. Il 2018 ha visto inoltre l'introduzione in commercio dei farmaci biosimilari di adalimumab, dell'eparina a basso peso molecolare, di trastuzumab e dell'insulina lispro. Nonostante l'incremento diffuso di impiego del farmaco biosimilare, il rapporto sottolinea il persistere di un'ampia variabilità regionale.

Biosimilari: benefici, aspetti critici e potenzialità

Il tema dei farmaci biosimilari sta acquisendo sempre più importanza ed interesse a livello politico-sanitario,

costituendo di fatto uno strumento di "innovazione economica" in grado di garantire, da un lato, terapie biologiche di alto valore ad un prezzo ridotto rispetto ai farmaci di riferimento precedentemente in commercio, e dall'altro la possibilità di facilitare l'accesso alle terapie innovative per una fascia crescente di pazienti, altrimenti difficilmente sostenibili in un'ottica a lungo termine. A fronte di questi benefici indubbi dei farmaci biosimilari, si trovano aspetti critici che ne ostacolano la diffusione, alcuni intrinseci alla loro natura biologica, e quindi comuni ai prodotti biologici originatori, altri specifici dei farmaci biosimilari. Fra questi ultimi si collocano il tema della intercambiabilità e della sostituibilità. Per quanto concerne l'Italia, AIFA, nel secondo *position paper* sui biosimilari, al fine di chiarire i dubbi relativi a questi prodotti, ferma restando la necessità di valutare caso per caso l'applicabilità di quanto sostenuto, ha ribadito come, sebbene i farmaci biosimilari non possano essere considerati alla stregua dei farmaci equivalenti, per le evidenti differenze intrinseche ai prodotti e ai processi produttivi, il rapporto beneficio-rischio dei biosimilari, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per cui AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento, concetto valido sia per i pazienti *naïve* che per i pazienti già in cura. In ogni caso, la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a cui è anche affidato il compito di contribuire ad un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario ed alla corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

Considerazioni finali

L'impiego dei farmaci biosimilari permette il trattamento di un numero maggiore di pazienti a parità di investimento economico, generando un

"mercato del biologico" competitivo e concorrenziale, utile a mantenere la sostenibilità del sistema, garantendo al contempo efficacia, sicurezza e un maggiore accesso alle terapie innovative. Il ricorso ai biosimilari corrisponde così a una strategia mirata ad un consumo più razionale di risorse e ad un'ottimizzazione dell'efficacia del sistema, consentendo di liberare risorse reinvestibili. Affinché questo strumento sia adottato correttamente ed a garanzia della salute del paziente, è fondamentale un approccio integrato e multidisciplinare che coinvolga tutti i possibili attori dalla specialistica ospedaliera ed ambulatoriale, alla medicina generale, alle società scientifiche ed associazioni dei pazienti, sino a giungere alle aziende del SSN e alle regioni. Per fare chiarezza sui punti ancora critici legati all'uso dei biosimilari sarebbe utile disporre in futuro di studi osservazionali *post-marketing* e garantire una buona formazione/informazione al medico ed al paziente. Inoltre, lo sviluppo di specifici Piani Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) potrebbe rappresentare un importante indirizzo nella gestione razionale dei pazienti e delle risorse.

Giorgio Lorenzo Colombo

Centro di economia e valutazione del farmaco e delle tecnologie sanitarie (CEFAT), Università degli Studi di Pavia

Bibliografia

1. AIFA, farmaci biosimilari, <https://www.aifa.gov.it/farmaci-biosimilari>.
2. Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari, http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf.
3. G. L. Colombo, C. Blandizzi, D. Croce, P. Comite, G. Gasperini, Cross Management: specialisti a confronto. Un anno di continuità consulenziale nella gestione delle malattie infiammatorie croniche: focus su artrite reumatoide, Clinico Economics Italian Articles on Outcomes Research, 2019, Supplemento 2, 1-49.
4. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018, Roma, Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

IL FARMACO BIOSIMILARE: QUALITÀ E DINTORNI

Farmaci biosimilari e qualità dei dati sperimentali

La scadenza brevettuale di numerosi farmaci biologici di riferimento (farmaci originatori, nel seguito denominati semplicemente originatori) nel corso dell'ultimo decennio ha consentito l'introduzione di molti medicinali biosimilari (nel seguito indicati col solo termine di biosimilari). Ne è derivata non solo una più ampia ed articolata offerta di prodotti, ma si è al tempo stesso favorito un apprezzabile risparmio nella spesa sanitaria ed incoraggiata la competitività che a sua volta ha portato i produttori di originatori a diminuirne il costo. L'espansione del mercato in questo settore ha peraltro posto ancor più in risalto la necessità di garantire nella massima misura possibile la qualità dei biosimilari.

L'immissione in commercio di qualunque nuovo principio attivo farmaceutico prevede una serie di processi autorizzativi tesi a garantire la possibilità di rendere disponibili al paziente medicinali sicuri, efficaci e di alta qualità. Sotto questo profilo, ciò comporta due momenti fondamentali distinti l'uno dall'altro, ma al tempo stesso collegati tra di loro in una consequenzialità temporale e gerarchica ineludibile. Da un punto di vista generale, infatti, ogni molecola suscettibile di portare allo sviluppo di un nuovo farmaco a conclusione di attività di ricerca che ne hanno evidenziato con una verosimile probabilità tale prospettiva, deve essere sottoposta a studi preclinici di natura regolatoria da condursi in conformità ai principi di Buona Pratica di Laboratorio (BPL) o, nella terminologia anglosassone, *Good Laboratory Practice* (GLP) (1). Questi principi hanno per oggetto i processi organizzativi e le condizioni in cui stu-



Sergio Caroli

è stato dirigente dell'ISS, delegato per l'Italia presso l'OECD, ispettore coordinatore per la GLP, membro del comitato scientifico dell'ISS, della CSNA, dell'IRPTC/UNEP, del CD della DCA/SCI e del CD SIGNUM sull'uranio impoverito.

Gli sono state conferite una laurea *honoris causa* e l'onorificenza alla carriera Benedetti-Pichler (*American Microchemical Society*). È membro del CD della SIMeF, direttore scientifico di Fullcro, consulente strategico della Biogem.

Ha partecipato a più di 300 manifestazioni scientifiche ed è autore di oltre 420 pubblicazioni ed editore e coautore di sette volumi.

di preclinici per la salute umana e l'ambiente vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati, rendicontati ed archiviati con l'obiettivo di promuovere la generazione di informazioni sperimentali ineccepibili. Un elemento essenziale in tale contesto è che il sistema di qualità BPL permette di dimostrare la completa attendibilità degli studi e dei dati sperimentali prodotti, ma nulla dice circa la loro scientificità. Questo secondo aspetto è infatti demandato alle autorità che solo dopo averne verificato la conformità con i principi di BPL possono esprimere un giudizio sulla validità scientifica degli studi che li hanno generati ed eventualmente autorizzare la commercializzazione dei principi attivi oggetto di tali studi. Va precisato che da diversi anni i biosimilari rientrano a pieno titolo tra le sostanze che sono soggette al sistema di qualità BPL, come peraltro recentemente sancito da una recente monografia della *Organisation for Economic Co-ordination and Development* (OECD), dove si ribadisce che tali sostanze possono avere natura chimica, biologica, sintetica o naturale, essere organismi viventi o transgenici o risultare da complessi processi biologici o industriali od anche miscele comples-

se di tali sostanze od infine parte di tali miscele (2).

Una volta superato questo primo vaglio, il nuovo principio attivo farmaceutico dovrà poi soddisfare una assai complessa serie di requisiti regolatori imposti da ulteriori sistemi di qualità sostanzialmente riconducibili a: i) Buona Pratica di Fabbricazione (BPF) [*Good Manufacturing Practice* (GMP)], ossia quella parte della gestione della qualità che garantisce l'uniformità tra i diversi lotti di produzione di medicinali e, quindi, il rispetto dei parametri autorizzativi dei fascicoli di registrazione; ii) Buona Pratica Clinica (BPC) [*Good Clinical Practice* (GCP)], vale a dire un insieme di requisiti etici e scientifici riconosciuti internazionalmente che devono essere rispettati nella conduzione di studi clinici su soggetti umani perché ne siano garantiti i diritti, la sicurezza ed il benessere assicurando al tempo stesso l'attendibilità dei dati sperimentali; iii) Buona Pratica di Laboratorio Clinico (BPLC) [*Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP)], cioè una serie di criteri utili per sviluppare e mantenere un sistema di qualità in accordo con i requisiti della GCP nei laboratori che effettuano analisi e valutazione dei campioni raccolti nell'ambito di sperimentazioni cliniche; iv) Buona Pratica di Distribuzione (BPD) [*Good Distribution Practice* (GDP)], avente la finalità di garantire che i prodotti medicinali siano conservati, trasportati e manipolati in condizioni pienamente conformi alla relativa Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) ed alle specifiche di produzione; e v) Buona Pratica di Farmacovigilanza (BPFv) [*Good Pharmacovigilance Practice* (GPhVP)], il cui scopo è il rilevamento, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli eventi avversi legati all'utilizzo dei farmaci, informazioni indispensabili per il loro corretto impiego nei confronti del paziente.

Procedure autorizzative

Da quanto esposto nella prima sezione è evidente che la qualità dei biosimilari può essere declinata sostanzialmente in due maniere tra di loro strettamente connesse, vale a dire l'affidabilità dei dati sperimentali che li connotano e le loro proprietà intrinseche quando rapportate a quelle dell'originatore. Non va dimenticato, inoltre, che un formidabile supporto per il raggiungimento di questo fine è fornito dalla disponibilità di metodologie analitiche di prestazioni sempre maggiori capaci di apprezzare anche le più lievi differenze che possano esistere tra il biosimilare ed il suo originatore. Non è fuori luogo ribadire che i biosimilari sono prodotti medicinali biologici, vale a dire quelli per i quali il principio attivo è una sostanza biologica di origine naturale o sintetica. La loro caratterizzazione e qualità sono il frutto di indagini sia chimico-fisiche che biologiche nonché di processi produttivi adeguati e rigorosamente controllati. In altri termini, un biosimilare è un prodotto medicinale biologico il cui principio attivo è una variante di un farmaco biologico già presente in commercio. Il concetto alla base dei biosimilari deriva comprensibilmente da quello dei farmaci generici (nel seguito generici) per i molti aspetti di rilievo che accumulano queste due classi terapeutiche. Tuttavia, se rapportati ai secondi, è subito evidente che i biosimilari per essere approvati devono affrontare un percorso regolatorio assai più articolato che scaturisce dalla intrinseca variabilità delle loro caratteristiche biologiche e dalla complessità del processo di fabbricazione.

Le Autorità Competenti (AC), in altre parole le autorità di regolamentazione che sono responsabili della valutazione delle richieste di AIC nei vari Paesi, garantiscono l'immissione nei rispettivi mercati attraverso procedure nazionali sia decentralizzate che di mutuo riconoscimento. Va inoltre ricordato in questo contesto che EMA è responsabile per il coordinamento della valutazione scientifica delle richieste a livello europeo per i prodotti medicinali secondo una procedura centralizzata (*Centralised Procedure*, CP) (3). La valutazione vie-

ne svolta da esperti delle AC. Dopo una valutazione positiva, la Commissione Europea provvede a rilasciare l'autorizzazione per la commercializzazione.

Il grado di somiglianza (detto anche biosimilarità) con l'originatore va dimostrata mediante l'ottenimento di informazioni sperimentali che ne attestino la qualità, l'attività biologica, la sicurezza e l'efficacia. Lo sviluppo di un biosimilare si giova peraltro in misura notevole delle conoscenze già disponibili per l'originatore facilitando l'approvazione del primo da un punto di vista regolatorio e fornendo a questo fine un ampio insieme di dati clinici già disponibili. Se ne deduce pertanto che quanto illustrato nella sezione precedente da un punto di vista generale può significativamente semplificarsi nel caso dei biosimilari.

Le normative sui biosimilari vigenti in Europa, negli USA e nell'area asiatica del Pacifico, nonché i criteri messi a punto dalla Organizzazione Mondiale della Sanità sono tutti basati sugli stessi principi, riassumibili come segue: i) il percorso regolatorio applicabile ai generici non si adatta ai biosimilari; ii) un biosimilare deve essere quanto possibile affine al suo originatore per quanto concerne gli aspetti di qualità, sicurezza ed efficacia; iii) deve essere adottata una strategia modulare di confrontabilità tra biosimilare ed originatore; iv) i dati sperimentali che dimostrano la biosimilarità costituiscono un prerequisito indispensabile per ridurre la mole di dati non clinici e clinici necessari per l'approvazione da parte delle AC; v) deve essere realizzata una strategia specifica per ogni singola categoria di prodotti; vi) la farmacovigilanza costituisce uno strumento essenziale che deve far seguito alla AIC.

In questo contesto è stato necessario sviluppare il concetto del cosiddetto Profilo del Prodotto Obiettivo di Qualità (*Quality Target Product Profile*, QTPP), definito come una possibile sintesi delle caratteristiche di qualità di un prodotto medicinale che teoricamente possono essere conseguite a garanzia della sua sicurezza ed efficacia. Lo scopo è mettere a punto un processo di produzione che porti ad un biosimilare di elevata qualità nel rispetto di quanto prestabilito dal QTPP. Il fabbricante di un biosimilare non conosce il processo di produzione

dell'originatore e dunque il suo compito è particolarmente arduo non potendo trarre ispirazione da quest'ultimo. Il livello di qualità desiderato per il biosimilare in sviluppo deve essere perciò impostato quanto prima possibile con cognizione sin dall'inizio dell'efficienza ed affidabilità del processo di produzione e con l'identificazione dei parametri di maggiore criticità che possono avere un impatto significativo sulla sua accettabilità.

Conclusioni

La conoscenza della struttura del biosimilare che si intende produrre e la padronanza del processo di produzione cui si fa ricorso sono due elementi chiave per l'ottenimento della AIC. Le AC vedono nella produzione dei biosimilari l'elemento chiave per la loro valutazione dal momento che vari processi possono avere effetti negativi sulla loro sicurezza ed efficacia. Tra questi particolare attenzione va prestata alla scelta delle linee cellulari, ai meccanismi di purificazione utilizzati, alla formulazione ed alla sterilità del prodotto finale. Non ci si attende, peraltro, che la qualità di un biosimilare sia equivalente a quella che caratterizza l'originatore e ciò indipendentemente dal fatto che dal punto di vista regolatorio si applichino rigorosamente in entrambi i casi i criteri della BPF, le procedure di assicurazione e controllo di qualità e la convalida dei processi impiegati.

Sergio Caroli

Società Italiana di Medicina Farmaceutica

Bibliografia

1. Decreto Legislativo 2 marzo 2007, nr. 50, Attuazione delle direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE, concernenti l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL), GU nr. 86, 13.04.2007, <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2007/04/13/007G0064/sg>.
2. Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice on the Management, Characterisation and Use of Test Items, OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring, No. 19, 2018.
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. 2005, <http://www.ema.europa.eu/>.

CLINICAL PHARMACOLOGICAL COMPARISON OF ORIGINATOR AND SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS

Since the early experience of the great therapeutic successes and unfortunate occasional lethal side effects of vaccines and antisera at the turn of the 19th century, the medical community has a double-faced relation to the use of biological agents. They praise their very strong and specific activities, but harbor deep anxiety because of their occasional serious immune reactions. This ambiguity resurfaced with unexpected force in conjunction with the development and application of biosimilar medicinal products leading to an appreciable nocebo effect in the patient population. It is shown below that this negative attitude is not warranted anymore.

The biosimilarity concept was developed by EMA from the traditionally used regulatory “comparability” approach for approving an already registered product after the introduction of a modified manufacturing procedure. Essentially, the producers have to prove that the implemented changes do not cause clinically meaningful alterations in the strength, efficacy, safety and quality of the new product. The great scientific question for using this concept was whether the pharmaceutical industry will be able to develop follow-on biological medicinal products which will have closely similar chemical, biopharmaceutical, pharmacological and immunogenic properties. These characteristics are needed for using the biosimilar follow-on drugs in the way the medical personnel is accustomed to applying the original reference product (1).

Based on the known DNA code the identical amino acid composition is the basic requirement of biosimilarity. However, due to less well controllable post-translational modifications, the

complex chemical structure of the reference and biosimilar product will become slightly different. Using new physical-chemical methods the demonstration of chemical identity improved dramatically; nevertheless, minor conformational differences leading to biological differences still cannot be reliably detected (2). Consequently, the main goal became the demonstration of a similar dose-effect relationship in suitable *in vitro* animal or human receptor or cellular models. *In vivo* animal experiments are less valuable due to the antigenicity of human molecules in the various species (3). The most important pieces of evidence are derived from human pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. A similar drug exposure-effect relationship is the strongest evidence of biosimilarity. The comparative clinical trials serve much more as a final test demonstrating that no meaningful unexpected clinical differences exist between the products. The practically acceptable trial size does not permit the statistical

proof of minor differences. However, the in-depth comparability evaluation of the immunogenicity of the origination and follow-on biological drugs in clinical trials and later in the broad practice is of outstanding clinical pharmacological importance (4).

The successful production of biosimilar monoclonal antibodies (mAbs) was the final convincing proof of the above-described approach. The South-Korean company Celltrion, supported by the advisory activity of EMA, submitted documentation in which all the necessary principles for successful registration of a mAb can be found (5). Besides the careful comparison of the affinity of antigen binding, they proved the similar binding characteristics of all other binding sites on the molecule to their respective receptors, FCyRs and FcRn. Furthermore, they showed that the biosimilar product exhibits similar complement as well as antibody dependent cell mediated cytotoxicities. Considering these similarities it was not surprising that the pharmacokinetic curves became superimposable. The most reassuring surprise was that the high degree of similarity became evident not only in the therapeutic activity, but also in the antigenicity of the biosimilar product. The amount of anti-drug antibodies produced against the reference and biosimilar chimeric molecule and their effect on the pharmacokinetic and clinical properties became practically identical. Since this ground-breaking report many other biosimilar mAbs were registered demonstrating the same chemical and functional reliability.

The experience of many years proves beyond any doubt that the biosi-



Sandor Kerpel-Fronius

M.D., D.Sc., FPPM, Professor of Clinical Pharmacology, is currently Senior Scientific Advisor at the Semmelweis University, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Budapest. Among others, he received the PhD degree in 1972 and the DSc title in 1988 from the Hungarian Academy of Sciences. In 2001 he became Professor of Clinical Pharmacology. He worked in neurobiology at the Semmelweis University, led a clinical pharmacologic research group at the National Institute of Oncology and worked in clinical drug development within the international pharmaceutical industry.

BIOSIMILARI: IL COMMENTO DEL FARMACISTA

milar products are effective and safe (6). The main problem faced is the varying purity of the final products manufactured around the world. Therefore, the very high-quality standards used by EMA for permitting the entry of drugs into the EU is the main assurance for the safe use of biosimilar products in our region.

Sakdor Kerpel-Fronius

Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary

References

1. European Medicines Agency and European Commission, *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals, 2019* (https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf).
2. A. Ambrogelly, S. Gozo, A. Katiyar, S. Della-torre, Y. Kune, R. Bhat, J. Sun, Ning Li, Dongdong Wang, C. Nowak, A. Neill, G. Ponniah, C. King, B. Mason, A. Beck, Hongcheng Liu, *Analytical comparability study of recombinant monoclonal antibody therapeutics, MABs.*, 10 (2018), 513-538 (doi:10.1080/19420862.2018.1438797).
3. K. Chapman, A. Adjei, P. Baldrick, A. da Silva, K. De Smet, R. Di Cicco, Seung Suh Hong, D. Jones, M. W. Leach, J. McBlane, I. Ragan, P. Reddy, D. I. H. Stewart, A. Sutters, J. Sims, *Waiving in vivo studies for monoclonal antibody biosimilar development: national and global challenges, MABs.*, 8 (2016), 427-435 (doi:10.1080/19420862.2016.1145331).
4. A. Kuriakose, N. Chirmule, P. Nair, *Immunogenicity of biotherapeutics: causes and association with post-translational modifications, J. Immunol. Res.*, 2016 (doi:10.1155/2016/1298473).
5. *Reimsima, Assessment Report, EMA/CHMP/589317/2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013.*
6. H. P. Cohen, A. Blauvelt, R. M. Rifkin, S. Danese, S. B. Gokhale, G. Woollett, *Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes, Drugs*, 78 (2018), 463-478 (doi:10.1007/s40265-018-0881-y).

La comparsa sul panorama farmaceutico dei biosimilari ha costituito una delle “rivoluzioni” in campo sia clinico che di *governance* dei sistemi sanitari. Ha consentito da un lato di approfondire le conoscenze sulle molecole già note, dall’altro di allargare l’accesso alle cure nel ben noto quadro di risorse limitate. È indubbio che la sperimentazione clinica di farmaci vede impegnate nel mondo una grossa quantità di risorse economiche ed umane esitando in farmaci talvolta innovativi, ma spesso molto costosi. In questo scenario si innesta un filone di ricerca/produzione che mira ad avere la stessa efficacia terapeutica ad un costo inferiore. Nonostante tali premesse la permeazione del territorio dei biosimilari non è totale e non è omogenea tanto in Europa quanto in Italia. Il panorama europeo vede un consumo di biosimilari molto diverso tra i vari paesi in rispondenza alle linee guide/decreti emanati; nei paesi del nord Europa, dove i biosimilari sono fortemente promossi, la crescita del consumo è maggiore rispetto ai paesi del sud Europa più conservatori come l’Italia.

In Italia non esiste al momento l’obbligo di sostituzione dell’*originator* con il biosimilare; l’ente regolatorio (AIFA) ha pubblicato una serie di *position paper* con i quali ha mantenuto fermo, negli anni, il principio fondamentale secondo il quale lo statuto regolatorio del farmaco biosimilare non può essere assimilato a quello del farmaco equivalente generico. Pertanto ribadisce:

- esclusione della sostituibilità automatica, da parte del farmacista, del farmaco biologico o biotecnologico *originator* con il suo biosimilare meno costoso;
- la non inclusione dei principi attivi biologici a brevetto scaduto nelle liste di trasparenza.

Questo lo scenario scientifico/regolatorio in cui si muove il farmacista, supportato da una serie di direttive regionali che, se da un lato riflettono le stesse autonomie, dall’altro concordano nella straordinaria opportunità di garantire un maggiore accesso alle cure e di liberare risorse. Analizzando il primo aspetto, è da sottolineare che l’alto costo dei farmaci biologici ne limita fortemente l’accesso. È quanto emerge dallo studio *Sottotrattamento da biologico: analisi del fenomeno e spunti di riflessione* realizzato da Ernst&Young per l’*Italian Biosimilars Group*: in Italia ci sono circa 200.000 pazienti potenzialmente eleggibili a trattamenti con farmaci biologici che non ne beneficiano. Il ricorso ai biosimilari rende potenzialmente trattabili quei



Alessio De Luca

dirigente sanitario farmacista ospedaliero. Da gennaio 2017 ricopre il ruolo di Responsabile UOS farmacia presso la UOC farmacia interna della fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS.

pazienti che attualmente non hanno accesso alla *best practice*, migliorando l’*outcome* complessivo delle patologie. La lungimiranza regionale nel cogliere l’opportunità dei biosimilari come elemento di contenimento della spesa si riflette nelle considerazioni avallate dall’analisi dei dati di monitoraggio periodico della spesa farmaceutica (AIFA, Banca Dati Regionale IBG).

Le regioni che hanno scelto di investire di più nella promozione dei biosimilari sono anche quelle meno soggette poi a piani di rientro, segno che una politica regionale concreta mira anche a recuperare/liberare risorse attraverso nuove opportunità di mercato. Di contro, le regioni più “pigre” nel recepimento delle indicazioni sono quelle soggette poi ai piani di contenimento straordinari. Alcune regioni hanno legato l’incentivo di utilizzo dei biosimilari al rinnovo dei mandati dirigenziali o ad obiettivi di produttività, riuscendo a migliorare di molto la penetrazione del mercato dei biosimilari.

Dall’analisi fatta emergono una serie di considerazioni su cui è necessario riflettere considerando anche i nuovi orizzonti della sperimentazione che ci mettono di fronte a sfide sempre più grandi per la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). I biosimilari si sono rivelati una risorsa per i sistemi sanitari e i paesi e le regioni che hanno saputo cogliere questa opportunità hanno potuto liberare notevoli risorse. L’ampio potenziale di cura per pazienti al momento sottotrattati rende ragione di aumentare ed irrigidire le linee guida per l’utilizzo dei biosimilari. Uno sguardo d’insieme sulle risorse del SSN e sul loro utilizzo rende naturale accogliere opportunità di risparmio ed efficienza, vincendo le resistenze dei clinici legate spesso alle abitudini d’uso.

Alessio De Luca, Rina Campopiano
Università Cattolica del Sacro Cuore

Biosimilari in oncologia: prescrizione dell'oncologo o del sistema sanitario regionale?

Colloquio telefonico immaginario: farmacista unità farmaci antitumorali (UFA) con oncologo medico: nomi, fatti e persone sono frutto di fantasia.

Farmacista UFA: “Buongiorno, sono Carlo dall’UFA. Hai inviato per la Sig.ra Michela Rouge una richiesta di 350 mg di Trastuzumab Kanjinti®. Potresti modificarla con Trastuzumab Herzuma®? Questo è il farmaco regionale che abbiamo al momento a disposizione.”

Oncologo DH: “... ricordavo che fosse il medico ad avere il dovere e la responsabilità prescrittiva...”

Questo inizio di telefonata potrebbe accadere nei prossimi giorni, oppure potrebbe essere già accaduto in alcuni ambulatori di oncologia. Immaginare questo scenario è estremamente interessante. Ancora più affascinante è ipotizzare la risposta dell'oncologo, che potrebbe avere diverse sfumature in funzione delle specifiche caratteristiche e culturali del medico.

È importante sottolineare che la signora Rouge sta effettuando un trattamento antineoplastico adiuvante. Tale trattamento ha quindi l'obiettivo di incrementare sensibilmente le sue possibilità di guarigione. Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale anti-*human epidermal growth factor 2* (HER2) che ha un impatto significativo sulla sopravvivenza delle pazienti affette da neoplasie mammarie operate che iperesprimono l'HER2 (1). Dopo la scadenza del brevetto di questo farmaco, visti i suoi effetti clinicamente rilevanti sulla sopravvivenza e la sua ottima tollerabilità, la ricerca farmacologica si è concentrata nella produzione di trastuzumab biosimilare e nella valutazione della sua



Armando Orlandi

specializzato in oncologia medica, Ph.D in oncobiologia e oncologia clinica, è dirigente medico oncologo presso il Policlinico Universitario Gemelli. Attualmente è *principal investigator* e *sub-investigator* di alcuni studi di fase II-III ed è coinvolto in progetti di ricerca clinica e traslazionale sul cancro al seno e carcinoma del colon-retto.

efficacia e sicurezza rispetto al prodotto di riferimento Herceptin® (*originator*). Adeguati studi di comparazione (*comparative exercises*) hanno dimostrato che le differenze tra Herceptin® e i biosimilari Kanjinti®, Ontruzant® e Herzuma® endovena sono irrilevanti e che le caratteristiche strutturali e le proprietà farmacologiche e farmacocinetiche sono molto simili (2-4). A fronte di tali evidenze AIFA ha introdotto in commercio questi tre farmaci biosimilari.

Prima di analizzare il possibile seguito della telefonata immaginaria, è importante chiedersi se questa conversazione possa realmente avere luogo o se i farmaci biosimilari debbano invece essere soggetti a “sostituibilità automatica” (senza cioè obbligo di notifica al medico prescrivente) e se quindi questa conversazione, oltre ad essere immaginaria, sia inutile e non dovuta. Per “sostituibilità automatica” si intende la possibilità per il farmacista di dispensare un farmaco differente, ma equivalente, in luogo del medicinale prescritto, senza obbligo di consultazione del medico prescrivente. Negli

USA FDA consente, una volta stabilita l'intercambiabilità di un biosimilare rispetto all'*originator*, la sostituzione del medicinale senza l'assenso del medico. La legislazione dell'Unione Europea riconosce invece alle autorità nazionali competenti l'autonomia decisionale e legislativa in materia di “sostituibilità automatica”. EMA ha tuttavia precisato che la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, *originator* piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (5). In Italia, AIFA sottolinea che “i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti generici o equivalenti, il che esclude quindi la sostituibilità automatica (6). La scelta del trattamento rimane pertanto una decisione clinica affidata al medico prescrivente, ma a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari”. AIFA ricorda inoltre che “come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto beneficio-rischio dei biosimilari è il medesimo di quello degli *originatori* di riferimento. Per tale motivo, AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento; tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura” (6). Anche per la Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) la sostituibilità automatica deve essere evitata (7). Il *position paper* sui biosimilari dell'ESMO sottolinea infatti che, poiché i biosimilari sono farmaci complessi e peculiari, non dovrebbe essere consentito al farmacista di sostituire auto-

maticamente il farmaco senza l'informazione ed il consenso sia del medico prescrittore che del paziente.

Alla luce di tali considerazioni, la chiamata del farmacista all'oncologo prescrittore appare non solo corretta, ma anche dovuta. La richiesta del farmacista è infatti di una sostituzione tra biosimilari. Il termine sostituzione (*switch*) indica la procedura di passaggio, decisa dal medico prescrittore, da un farmaco *originator* ad un farmaco biosimilare o viceversa, oppure da un farmaco biosimilare ad un altro farmaco biosimilare, nel corso di un trattamento già iniziato. Nel position paper sui biosimilari dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) l'eventuale decisione clinica di eseguire uno *switch* deve essere attentamente valutata dal medico (che rimane il responsabile della prescrizione) ed avvenire solo dopo un'accurata informazione resa al paziente. Il paziente dovrebbe inoltre essere attentamente monitorato per cogliere l'insorgenza di eventuali effetti collaterali (8). È importante sottolineare che ad oggi solo in uno degli studi in cui è stata dimostrata la "non inferiorità" di trastuzumab biosimilare *versus* l'*originator* era previsto anche lo *switch* tra *originator* e biosimilare conclusa la fase neoadiuvante al momento dell'avvio del trattamento adiuvante (2). L'opportunità di fare *switches* multipli in pazienti in remissione e trattati con terapie di lunga durata (approccio definito *non-medical switch*) necessita un'attenta valutazione. È possibile infatti ipotizzare che l'esposizione a un maggior carico antigenico (date le differenze, anche minime, tra i vari farmaci biosimilari) possa favorire lo sviluppo di *Anti-Drug Antibody* (ADA), che possono limitare l'efficacia di farmaci che impattano sulla sopravvivenza e possibilità di guarigione dei pazienti.

In questo complesso scenario si intercala l'altrettanto complesso meccanismo di acquisto e dunque di disponibilità del farmaco biosimilare a livello ospedaliero. Al fine di razionalizzare la spesa per l'acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto e per i quali siano presenti sul mercato i relativi farmaci biosimilari, l'Art.1 - Comma 407 della legge n. 232/2016 prevede che "le procedure pubbliche di acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto devono svolgersi

mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo principio attivo. A tal fine le centrali regionali d'acquisto predispongono un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo, i medesimi dosaggi e la via di somministrazione. Al fine di garantire un'effettiva razionalizzazione della spesa e nel contempo un'ampia disponibilità delle terapie, i pazienti devono essere trattati con uno dei primi tre farmaci nella graduatoria dell'accordo-quadro, classificati secondo il criterio del minor prezzo o dell'offerta economicamente più vantaggiosa". Pertanto, ogni centro UFA avrà a disposizione i lotti dei farmaci biosimilari vincitori dell'accordo-quadro, indipendentemente dalle effettive necessità del centro secondarie alle scelte prescrittive del medico a cui in ogni caso, apparentemente, rimane la discrezionalità e la responsabilità prescrittiva. Tale apparente autonomia, tuttavia si scontra con l'approvvigionamento del farmaco a livello regionale e con la conseguente disponibilità del biosimilare nella propria struttura ospedaliera, disponibilità che potrebbe cambiare nel tempo in funzione dell'esito di nuovi bandi. La limitata disponibilità di un determinato biosimilare potrebbe essere vinta dalla richiesta specifica da parte del medico prescrittore, che tuttavia potrebbe causare un esborso economico alla propria struttura ospedaliera (farmaco non rimborsato) ed un ritardo nella somministrazione della terapia con la necessità di ripianificazione delle somministrazioni di una terapia salvavita per il paziente. Tale problematica, nella complessa macchina organizzativa di un ambulatorio di oncologia medica ad alto flusso, potrebbe influenzare significativamente la scelta dell'oncologo nell'utilizzare il biosimilare a disposizione in quel momento, preferendo il *non-medical switch*, in apparenza non chiaramente dannoso, ad un incremento di entropia organizzativa e ad una *financial toxicity* per l'azienda ospedaliera.

Alla luce di queste considerazioni, non possiamo fare a meno di chiederci se la prescrizione del trastuzumab biosimilare (di cui in ogni caso l'oncologo viene reso responsabile) sia una prescrizione oncologica o piuttosto una prescrizione dettata dall'esito di un bando

di gara regionale. Come avrà risposto o come dovrà rispondere l'oncologo prescrittore alla richiesta del farmacista?

Nessuno ha assistito alla chiamata immaginaria, che magari non si è mai verificata e mai si verificherà. Pertanto, nessuno ha avuto la possibilità di ascoltare la risposta illuminata dell'oncologo. Tuttavia, date le considerazioni sopra esposte, appare chiaro che sia essenziale che la prescrizione sia realmente ad appannaggio del medico a cui ne viene affidata la responsabilità clinica ed economica. L'indicazione terapeutica non può infatti essere governata esclusivamente dalla disponibilità di un farmaco secondaria ad una gara di appalto che, inelegantemente, scarica la criticità della scelta terapeutica sul medico che diventa effetto non più prescrittore.

Armando Orlandi

Dirigente medico, UOC di Oncologia Medica, Policlinico Gemelli

Bibliografia

1. D. J. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak et al., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2, *New Engl. J. Med.*, 344 (2001), 783-92.
2. G. von Minckwitz, M. Colleoni, H. C. Kolberg et al., Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, 19 (2018), 987-998.
3. X. Pivot, I. Bondarenko, Z. Nowecki et al., Phase III, Randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer, *J. Clin. Oncol.*, 36 (2018), 968-974.
4. J. Stebbing, Y. Baranau, V. Baryash et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial, *Lancet Oncol.*, 18 (2017), 917-928.
5. European Medicines Agency, Guideline EMEA/74562/2006, Rev. 1.
6. Agenzia Italiana del Farmaco, Secondo position paper AIFA sui farmaci biosimilari, marzo 2018, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/secondo-position-paper-aifasui-farmaci-biosimilari>.
7. J. Taberner, M. Vyas, R. Giuliani et al., Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers, *ESMO Open*, 16 (2017), e000142.
8. Farmaci Biosimilari in Oncologia. Position Paper AIOM luglio 2018, http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/AIOM-Servizi/20180712RM_programma.pdf.

Biosimilari e *Real World Evidence*: cosa ci dicono le banche dati amministrative sanitarie italiane?

Fin dalla loro introduzione sul mercato c'è sempre stata da parte dei clinici prescrittori una certa diffidenza nei confronti dei farmaci biosimilari (1). Infatti, la complessità molecolare che caratterizza questi farmaci, le procedure abbreviate per la loro immissione in commercio e l'estrapolazione delle indicazioni (ad esempio, per i farmaci anti-TNF utilizzati trasversalmente a diverse discipline per trattare le malattie infiammatorie immuno-mediate) possono facilmente innescare un pregiudizio sulla loro effettiva equivalenza biologica. Tra le ragioni maggiori di questa diffidenza alcuni studi hanno identificato la mancanza di dati "tranquillizzanti" ottenuti nel mondo reale (2). D'altra parte, i sistemi sanitari regionali hanno invece sempre spinto l'uso di questi farmaci che, almeno in linea teorica, rispetto agli originatori forniscono a parità di costo un numero maggiore di trattamenti con gli stessi risultati in termini di efficacia e sicurezza. L'effetto indiretto della commercializzazione dei biosimilari è anche quello di produrre l'abbassamento del prezzo dei relativi originatori con ulteriore vantaggio per i sistemi sanitari e per i pazienti. Nella mia opinione, l'autorità regolatoria dovrebbe sempre verificare che il vantaggio economico sussista considerando non solo il prezzo d'acquisto dei farmaci ma anche il costo degli esiti clinici correlati e garantire che una determinata politica "economica" del farmaco non abbia conseguenze sulla salute dei pazienti.

Con queste premesse, la valutazione periodica dell'uso dei farmaci



Marco Tuccori

farmacologo, è responsabile del laboratorio di farmacovigilanza della sezione dipartimentale di monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana. È coordinatore del centro regionale toscano di farmacovigilanza e membro del gruppo di lavoro AIFA per l'analisi del segnale di rischio di farmaci e vaccini. È stato componente del consiglio direttivo della *International Society of Pharmacovigilance* (ISoP) dal 2012 al 2019 ed è coordinatore dell'*Italian Chapter* dell'ISoP.

biosimilari in relazione ad esiti sia di efficacia che di sicurezza assume la doppia valenza di strumento per monitorare l'efficacia di tali politiche (anche in termini economici) e anche per rassicurare i prescrittori favorendone un uso più consapevole. Le banche dati amministrative sanitarie rappresentano una fonte di dati eccellente per ottenere informazioni reali sull'uso dei farmaci ed evidenziare problemi di efficacia, sicurezza ed appropriatezza d'uso. Questo tipo di informazioni può essere usato per sviluppare strategie di intervento mirate da parte delle autorità regolatorie che garantiscano le migliori condizioni di impiego dei medicinali nella popolazione. Da qualche anno, grazie alla digitalizzazione progressiva delle informazioni sanitarie, la possibilità di produrre studi di questi dati utili al governo del farmaco è aumentata (3). In Italia la ricerca che sfrutta le informazioni delle banche dati amministrative sanitarie è piuttosto attiva con una rete importante di

centri affiliati allo *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (ENCePP) (4). Recentemente diversi gruppi di lavoro hanno prodotto dati interessanti sull'uso dei biosimilari. Ad esempio, l'Agenzia Regionale di Sanità Toscana e l'Università di Pisa hanno presentato al congresso ICPE 2019 uno studio sull'impatto sia clinico (5) che economico (6) che ha avuto l'introduzione sul mercato di infliximab biosimilare trasversalmente alle sue indicazioni d'uso, in accordo con le raccomandazioni regionali che incoraggiavano l'uso del farmaco aggiudicatario di gara (biosimilare) anche in pazienti già in trattamento con l'*originator* (*switching*). Sebbene le evidenze disponibili siano rassicuranti sulla possibilità di passare per ragioni non mediche dall'*originator* al biosimilare senza conseguenze cliniche (7), questa pratica di *switching* può essere percepita dal prescrittore come rischiosa per il mantenimento della continuità terapeutica. La diffidenza che ne consegue ha prodotto un atteggiamento di cautela nei clinici evidenziato da due risultati descritti nello studio toscano: un incremento dell'accesso dei pazienti alle visite specialistiche successivo all'avvento del biosimilare e, in assenza di una linea guida specifica, una "selezione" dei pazienti "più sani" (mediamente più giovani e con meno comorbidità, e quindi teoricamente più resistenti ad eventi legati a modeste perturbazioni della continuità terapeutica) quali candidati allo *switching*. In termini di esiti clinici non si è registrato alcun aumento dell'accesso al pronto soccorso o dei ricoveri per tutte le cause. La frequenza di interru-

zione di terapia e successivo inizio di trattamento con altri farmaci biologici (che potrebbe essere considerato un indicatore surrogato di fallimento della terapia) è rimasta invariata. Considerando infine i costi (non solo quello del farmaco infliximab, ma anche i costi correlati alle visite specialistiche, ai ricoveri, agli accessi in pronto soccorso e agli altri farmaci assunti) si è registrato un risparmio di circa 2000 euro a paziente all'anno (5,6).

Anche AIFA sta promuovendo iniziative nella stessa direzione. In particolare, visto l'interesse di molte regioni a verificare la sicurezza dei farmaci biotecnologici e biosimilari nelle banche dati amministrative sanitarie, AIFA ha deciso di sostenere l'accorpamento ed il finanziamento di questi progetti in un unico progetto intitolato "Valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici *originator* e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed onco-ematologica, tramite la costituzione di un *network* unico multiregionale (circa 40 milioni di assistiti, ndr) per l'analisi integrata di dati provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e registri clinici" (VALORE) che è stato avviato a gennaio 2020 (8). La rilevanza di questo progetto è notevole. Esso potrebbe infatti rappresentare l'embrione di uno strumento che AIFA, in collaborazione con le regioni e l'Istituto Superiore di Sanità, potrebbe utilizzare in maniera stabile per verificare segnali di rischio che dovessero emergere dalle attività di farmacovigilanza, inizialmente per i farmaci biosimilari e successivamente per tutti i farmaci.

Negli Stati Uniti, FDA si è già dotata di uno strumento simile, denominato SENTINEL (9) ed è auspicabile che l'Italia vada nella stessa direzione.

In conclusione, le banche dati sanitarie regionali italiane rappresentano una risorsa considerevole per la valutazione dell'uso, dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci biosimilari. Gli studi attualmente disponibili sembrano confermare che questi farmaci siano usati in maniera ottimale e che la gestione dell'intercambiabilità con i farmaci originatori affidata ai clinici non metta in pericolo la continuità terapeutica. Tuttavia, è importante considerare che l'uso dei farmaci e gli esiti correlati costituiscono un sistema dinamico che necessita di un monitoraggio continuo. Per questo motivo l'implementazione dell'uso delle banche dati sanitarie attraverso la standardizzazione e l'aggiornamento periodico delle metodiche rappresentano un settore nel quale la sanità italiana farebbe bene ad investire.

Marco Tuccori

Sezione dipartimentale di monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Bibliografia

1. J. O'Callaghan, M. Bermingham, M. Leonard et al., *Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland*, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 88 (2017), 252-261, doi:10.1016/j.yrtph.2017.06.013
2. A. Hemmington, N. Dalbeth, P. Jarrett et al., *Medical specialists' attitudes to prescribing*

biosimilars. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 26 (2017), 570-577, doi:10.1002/pds.4186

3. G. Trifirò. *Fonti dati disponibili in Italia per gli studi post-marketing sui farmaci*, *Recenti Prog. Med.*, 110 (2019), 528, doi:10.1701/3265.32350

4. X. Kurz, S. Perez-Gutthann, ENCePP Steering Group, *Strengthening standards, transparency and collaboration to support medicine evaluation: Ten years of the European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacovigilance (ENCEPP)*, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 27 (2018), 245-252, doi:10.1002/pds.4381. Epub 2018 Jan 11

5. I. Convertino, M. Tuccori, E. Lucenteforte, M. Mosca, G. Turchetti, V. Lorenzoni, L. Trieste, S. Ferraro, L. Leonardi, G. Roberto, N. Luciano, C. Blandizzi, R. Gini, *Switching from infliximab-originator to infliximab-biosimilar in rheumatologic patients: The clinical impact in Tuscan Region, Italy*, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 28 (2019), 477-478

6. V. Lorenzoni, L. Trieste, M. Mosca, I. Convertino, M. Tuccori, E. Lucenteforte, S. Ferraro, L. Leonardi, G. Roberto, N. Luciano, C. Blandizzi, R. Gini, G. Turchetti, *The Economic impact of the introduction of infliximab-biosimilar: Preliminary results from a study on rheumatologic patients in Tuscany, Italy*, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 28 (2019), 9

7. K. K. Jørgensen, I. C. Olsen G. L. Goll. M. Lorentzen, N. Bolstad, E. A. Haavardsholm, J. E. A. Lundin, C. Mørk, J. Jahnsen, T. K. Kvien, NOR-SWITCH study group, *Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial*, *Lancet*, 2017 Jun 10, 389(10086), 2304-2316 doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5, Epub 2017 May 11

8. *Real world evidence a supporto delle politiche del farmaco. Il 18 e 19 luglio a Messina il Congresso a chiusura del master di II livello - Quotidiano sanità* (14 Luglio 2019), https://www.quotidiano-sanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=75781 (ultimo accesso 13/01/2020)

9. R. Platt, J. S. Brown, M. Robb, M. McClellan, R. Ball, M. D. Nguyen, R. E. Sherman, *The FDA Sentinel Initiative - An Evolving National Resource*. *New Engl. J. Med.*, 29 (2018), 2091-2093, doi: 10.1056/NEJMp1809643

“CELLULE T SINTETICHE” PER TERAPIE CELLULARI IMMUNO-ONCOLOGICHE

Dalle cellule staminali emopoietiche multipotenti, presenti nel midollo osseo, originano le cellule del sistema immunitario (SI), suddivise in granulociti (neutrofili, eosinofili, basofili), linfociti (T, B, *natural killer* (NK), monociti e cellule dendritiche). Usando queste cellule, il SI ci difende dai patogeni che, superate le barriere di protezione, invadono il nostro corpo. Oltre ai patogeni, il sistema immunitario combatte anche quelle cellule dell'organismo che presentano anomalie, come cellule tumorali, danneggiate o infettate da virus. I linfociti T mediano la risposta cellulo-mediata (per contatto con un antigene estraneo) tramite attivazione di macrofagi, cellule NK e linfociti T, e con la produzione di antigeni specifici contro agenti citotossici (parassiti, virus, funghi, cellule tumorali e cellule trapiantate). I linfociti B, deputati all'immunità specifica (acquisita), mediano la risposta umorale con anticorpi (immunoglobuline) contro infezioni da batteri e virus. L'immuno-oncologia è una strategia terapeutica di stimolazione artificiale del SI per curare alcune neoplasie, potenziando la sua capacità naturale di combattere la malattia: da sola o, più sovente, in sinergia con altri approcci antitumorali, aiuta il nostro SI a reagire contro alcune forme neoplastiche. Il SI può prevenire, o rallentare, la crescita di alcuni tumori, ma le cellule tumorali hanno diverse strategie per evitare di essere uccise. L'avvento delle immunoterapie, in particolare dell'immuno-oncologia, e delle terapie cellulari, ha dato concretezza all'idea, avanzata alla fine del XIX secolo dal fisiologo tedesco Paul Ehrlich, che sia possibile, attraverso una modulazione della risposta immunitaria del paziente oncologico, attaccare le sue cellule tumorali. Una strategia terapeutica antitumorale è basata su cellule CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*). Si tratta di un processo delicato e relativamente complesso: 1) linfociti T (le cellule del SI) sono prelevati dal paziente oncologico 2) sono sottoposti a manipolazione genetica *in vitro*, per renderli capaci di riconoscere le cellule tumorali 3) sono reinfusi nel paziente stesso. È una terapia genica somatica. Sono in corso di messa a punto altre terapie antitumorali basate su “cellule T sintetiche”. Si tratta di cellule non appartenenti al SI, equipaggiate con dispositivi di trasduzione del segnale, che “sentono” i bersagli ed innescano il rilascio di attivatori di *prodrug* antitumorali. È stata sviluppata una nuova classe di dispositivi sintetici di trasduzione del segnale, simili ad un recettore a cellule T, che funzionano in modo efficiente in cellule non immuni umane ed innescano il rilascio di molecole di uscita, in modo specifico al rilevamento del contatto con una cellula bersaglio. Nella figura, una “cellula T sintetica” riconosce una cellula tumorale alla quale si aggancia; nel corso del processo, le proteine dell'antenna si piegano, innescando una reazione a catena che provoca la morte della cellula tumorale. Piuttosto di affinare l'istinto

“assassino” delle cellule immunitarie - col rischio di scatenare una risposta violenta ed eccessiva - le immunoterapie antitumorali possono reclutare ed addestrare cellule non immunitarie, potenzialmente più controllabili. In alternativa, le immunoterapie oncologiche basate su cellule potrebbero assemblare unità antitumorali miste, costituite da cellule ingegnerizzate, sia cellule T immunitarie del recettore dell'antigene chimerico (CAR-T), che cellule non immunitarie, equipaggiate con dispositivi sintetici di trasduzione del segnale, simili ai recettori dei linfociti T. Disponendo di un kit adatto, una qualunque *soft cell*, ad esempio una cellula staminale adiposa, potrebbe partecipare alla lotta contro il cancro. Ricercatori dell'*Eidgenössische Technische Hochschule Zürich* (ETH, Politecnico), che hanno scelto la seconda opzione, riferiscono di essere in grado di equipaggiare “cellule T sintetiche” di origine non-immunitaria con componenti addizionali, e di radunare ranghi di cellule di progettazione sintetica, che mimano le cellule T. Queste cellule, non-immunitarie e sintetiche, potrebbero contribuire al progresso della Biologia Sintetica, estendendo i principi di progettazione disponibili per trasmettere informazioni extracellulari alle cellule. [La Biologia Sintetica è una disciplina a metà strada tra l'ingegneria e la biologia molecolare, nata nelle facoltà di ingegneria biologica nordamericane all'inizio del XXI secolo, che mira a ridisegnare i circuiti metabolici e genetici di organismi viventi, per creare organismi sintetici per applicazioni pratiche]. “Cellule T sintetiche” potrebbero essere equipaggiate con diversi siti di attracco,

in modo modulare, per agganciare e attaccare selettivamente obiettivi diversi. Ricercatori dell'ETH hanno ideato e sviluppato una sorta di dispositivo di “rilevamento e innesco” che funziona in cellule umane non-immunitarie (vedi la figura): la “cellula T sintetica” “sente” il contatto con una cellula tumorale bersaglio ed innescano il rilascio di molecole all'esterno. Questo dispositivo impiega una cascata di segnalazione basata su interleuchine e la sua commutazione *OFF/ON* è controllata dalla segregazione biofisica di una proteina transmembrana, inibitrice del segnale proveniente dall'interfaccia cellula sensore/cellula bersaglio. Cellule *designer* non immunitarie, di progettazione sintetica, equipaggiate con questo dispositivo potrebbero uccidere selettivamente le cellule bersaglio, in presenza di un opportuno *prodrug*. Questo risultato, messo a punto per ora solo *in vitro*, indica che questo sistema è potenzialmente utile per una terapia antitumorale enzima-*prodrug* per cellule bersaglio specifiche, basata su cellule. Sebbene le cellule T immunitarie siano ingegnerizzate per combattere i tumori in modo più efficace, il loro impiego in terapie basate su cellule immunitarie può indurre effetti collaterali significativi, mentre la loro produzione pone serie difficoltà tecniche. Tuttavia, cellule umane sintetiche non immunitarie, modificate per incorporare dispositivi di *output* personalizzati sensibili al contatto con cellule, potrebbero accelerare e ampliare la diffusione delle applicazioni delle terapie cellulari antitumorali. Inoltre, “cellule T sintetiche” permetterebbero di evitare i rischi insiti nelle cellule immunitarie ingegnerizzate. Nella struttura delle “cellule T sintetiche” ci sono antenne molecolari, che sporgono ben al di fuori della membrana cellulare. Questa, nel suo spessore, incorpora anticorpi con siti di aggancio specifici, in grado di rilevare strutture bersaglio della cellula cancerosa e di legarsi ad essa. Il terzo componente è una rete genica, che genera un complesso [continua a p. 22]

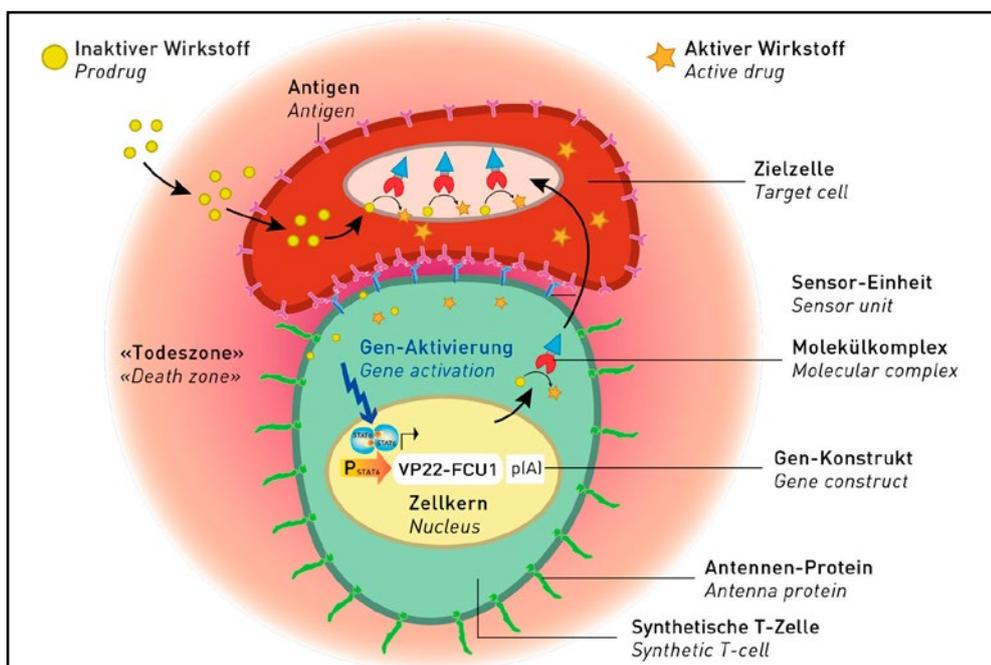


Figura 1. *Cancer Immunotherapies May Deploy Nonimmune Cells Engineered to a “T”* (Genetic Engineering & Biotechnology News, 14 novembre 2017): una “cellula T sintetica” riconosce una cellula tumorale, alla quale si aggancia. Nel processo che segue, le proteine delle antenne si piegano, innescando una reazione a catena che porta alla morte della cellula tumorale.

MASTER BICOCCA

AL VIA LA XII EDIZIONE

La pandemia in corso non ferma i programmi didattici: come molti altri corsi, anche il master Bicocca è migrato su una piattaforma virtuale, e lo scorso 15 aprile ha svolto la giornata inaugurale. Nella foto potete vedere il mio pc, con il prof Antonio Torsello, il nuovo direttore del master, che ha dato il benvenuto ai 30 studenti della nuova edizione.

Dopo il suo intervento, e dopo un commosso saluto del prof. Vittorio Locatelli,

ha preso la parola la dr.ssa Elena Bresciani, che ci ha fornito alcuni interessanti dati sugli iscritti della dodicesima edizione. Per prima cosa, l'età media si è abbassata, con l'87% degli iscritti che ha meno di 30 anni. Poi abbiamo circa 60% di laureati in biotecnologie e biologia, ma anche 10% di laureati in medicina: una bella novità. Infine l'83% degli iscritti si è laureato in Università del Nord, ma abbiamo anche un laureato che proviene da una Università estera.



Un bel gruppo, scelto fra gli oltre cento studenti che avevano presentato la domanda di iscrizione. Le lezioni ora proseguiranno sempre via web, come sempre il venerdì (8 ore) ed il sabato (4 ore), fino a dicembre. C'è da augurarsi che, dopo la pausa estiva, ci si possa vedere in aula, magari con le dovute distanze fra gli studenti: di certo la piattaforma web è utilissima, ma il calore ed il piacere delle lezioni in aula sono insostituibili.

Domenico Criscuolo

IL MASTER DI II LIVELLO IN "MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI"

L'UNIVERSITÀ DI MILANO-BICOCCA PRESSO LA DELEGAZIONE PONTIFICIA DI LORETO

Le malattie rare rappresentano oggi uno dei settori più importanti ed in maggior espansione del Sistema Sanitario Nazionale. In Italia i malati rari censiti dal Registro Nazionale Malattie Rare sono circa 300 mila, ma si stima che in realtà siano più di 1 milione ed in Europa circa 30 milioni. Le peculiarità legate alla cronicità ed alle difficoltà diagnostiche e terapeutiche rappresentano una sfida importante per tutti gli operatori sanitari. La rilevanza epidemiologica di tali malattie si scontra con la scarsa conoscenza teorica anche delle meno rare tra queste patologie, ma soprattutto con la scarsa diffusione della conoscenza dei percorsi diagnostici e terapeutici.

Per offrire un percorso di alta formazione su queste tematiche, l'Università di Milano-Bicocca ha attivato un Master di II livello in "Malattie Rare e Farmaci Orfani" in collaborazione con il Dipartimento Sanitario della Delegazione Pontificia della Santa Casa di Loreto, che sarà la sede del Corso. Collaborano inoltre con il Master il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, l'Unione Tecnica Italiana Farmacisti (UTIFAR), la Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF), diversi Centri di Ricerca e Associazioni di Pazienti. Il corso, che prevede il conseguimento di 60 Crediti Formativi Universitari (CFU), sarà sviluppato in 8 moduli costituiti da lezioni frontali con esercitazioni di laboratorio, lezioni a distanza, stage e prova finale.

Obiettivo del Master è quello di fornire ai partecipanti competenze specifiche di base per sospettare una patologia rara, guidare il paziente ad accedere alle risorse disponibili all'interno del Sistema Sanitario e del sistema socio-as-

sistenziale, attraverso un percorso diagnostico di riconoscimento dei segni e dei sintomi caratteristici. Il Master è rivolto ai professionisti coinvolti, ai diversi livelli, nella valutazione e nel soddisfacimento di bisogni assistenziali, nello sviluppo dei farmaci orfani industriali e galenici, nella rete nazionale delle malattie rare. Il conseguimento del Master in "Malattie Rare e Farmaci Orfani" prevede i seguenti sbocchi professionali:

- **Industrie farmaceutiche:** prospettive di impiego ed avanzamento professionale nei settori aziendali che si occupano di ricerca, sviluppo e commercializzazione di farmaci, in particolare farmaci orfani, un settore in forte sviluppo grazie agli incentivi economici e legislativi messi a disposizione a livello nazionale ed europeo.
- **Farmacie:** Il farmacista che ha frequentato il Master è in grado di proporre, in qualità e sicurezza, formulazioni e preparazioni galeniche magistrali e officinali altamente personalizzate, per rispondere ad esigenze cliniche peculiari e per migliorare la qualità della vita dei malati.
- **Strutture della Rete Nazionale per le Malattie Rare:** possibilità di assunzione ed avanzamento professionale nelle strutture di tutti i livelli, nelle quali è necessaria la presenza di personale che abbia un'elevata formazione sulle caratteristiche delle principali malattie rare, sulle problematiche diagnostiche e terapeutiche, sulla legislazione attuale, sulle procedure burocratiche, sui servizi offerti ai pazienti dal Sistema Sanitario Nazionale.
- **Aziende Socio sanitarie Territoriali** (Presidi Ospedalieri e Distretti Sanitari): possibilità di assunzione ed avanzamento professionale

per i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta, i Farmacisti, gli Specialisti di tutte le discipline coinvolte nell'ambito delle malattie rare, grazie alla formazione specifica di grado elevato conseguita con il Master.

- **Associazioni di pazienti:** possibilità di assunzione ed avanzamento professionale nelle associazioni più strutturate, nelle quali è necessaria la presenza di personale altamente formato per indirizzare i pazienti alle risorse diagnostiche e terapeutiche disponibili sul territorio nazionale.

Il Master, unico nel suo genere, fornisce una preparazione specifica anche nella formulazione e nell'allestimento delle preparazioni galeniche magistrali ed officinali e, per i medici, una preparazione specifica nelle prescrizioni galeniche. Il Master si svolge attraverso lezioni frontali (120 ore) nelle giornate di venerdì pomeriggio, sabato e domenica mattina (un modulo al mese per otto mesi), integrate da lezioni a distanza su piattaforma dedicata (120 ore). La Delegazione Pontificia della Santa Casa di Loreto mette a disposizione dei Professionisti partecipanti anche strutture alberghiere a prezzo convenzionato. Le lezioni si svolgeranno nella splendida cornice dei locali del Dipartimento Sanitario della Santa Casa, situato all'interno del palazzo Apostolico, istituito con decreto del 19 luglio 2018 dall'Arcivescovo Delegato Pontificio Monsignor Fabio Dal Cin.

Programma: Lezioni frontali ed esercitazioni e/o laboratori 240 h (20 CFU), stage 500 h (30 CFU), Tesi 10 CFU.

Antonio Torsello e Fiorenzo Mignini

(per informazioni, scrivere a info.malattierare@unimib.it oppure a dipartimentosanitario@delegazione loreto.it. Il sito internet è www.malattierare.unimib.it)

TESTING A SINGLE NATIONAL ETHICS COMMITTEE

Clinical research in Italy has always been an area of excellence, and Italian Investigators gave a significant contribution to the scientific innovation in areas like cardiology and chemotherapy. However, in the last decades of the last century, bureaucracy created a long waiting time to the regulatory approvals of clinical trials. The situation suddenly changed in 1998 when a law of the Ministry of Health delegated to local Ethics Committees (EC) the approval of clinical trials. As a consequence of this law, the majority of hospitals in Italy formed a local EC, and in just a few years their number skyrocketed to about 350! This abnormal situation was many times addressed by the newly formed Italian Drug Agency (AIFA), which however had no power to intervene, as in Italy health matters are delegated to the 20 regional administrations, and positions in EC were considered a political victory. However, after long debates which lasted almost 10 years, and with the demonstration that most EC had limited activity (the top 15 EC managed the revision and approval of about 75% of all clinical trials), finally regional administrations accepted to close some EC. Now Italy has about 100 EC: 60 are based in large University clinics or hospitals, and 40 in research hospitals. Considering that Italy has about 60 million inhabitants, this number is in line with the suggestion to have 1 EC per million inhabitants and excluding from this calculation the EC based in research hospitals. The new EU regulation for clinical trials, even if not yet implemented, is causing some

concerns to several EC, as timelines are very strict: this is the reason why about 5 years ago a discussion was opened about the idea to appoint a single National EC, working full time on clinical protocols and amendments. Pharmaceutical companies were strongly against this idea, having in mind that every time activities are centralized, bureaucracy enlarges timelines to unacceptable level: and this idea arrived just in the years when clinical research in Italy was gaining momentum in Europe, moving in the last years from 17% to more than 20% of all European clinical trials. The Covid-19, with the emergency situation which has caused, suggested to test the idea of a single National EC for clinical trials related to this disease. This EC was established at the Spallanzani hospital in Rome, a hospital specialized in infectious diseases, which in the past was the referral centre for tuberculosis and more recently for HIV.

From the AIFA website we can see that this EC, in just 40 days (from March 11 to the last available input on April 24, 2020) approved 20 clinical trials against Covid-19 (remdesivir, tocilizumab, emapalumab/anakinra, sarilumab, hydroxychloroquine, colchicine, enoxiparine, baricitinib, selinexor) and 4 expanded access programs (ruxolitinib, remdesivir, canakinumab, solnatide): no information is provided about not approved protocols.

Now, the question is the following one: is this the right way to go for all clinical trials? I fear not.

The last AIFA report, released in 2019 and related to 2018, indicates that 666 new clinical trials were approved, 33 were not approved and 15 were withdrawn: no information is given about the number of relevant amendments, which indeed require a significant time of the EC. More relevant areas are oncology (260 trials), CNS (68), haematology (44), immunology (39), GI and CV (36): all other areas have 20 or less trials. These figures indicate not only the large number of studies in some areas, but also the heterogeneous scenario: therefore a single National EC will have difficulties not only to discuss all the proposed studies in a reasonable time frame (60 days) but also will lack all required competencies to make a scientifically sound analysis. The Covid-19 is still an emergency, so unusual solutions are welcome: but this test indicates that it is not possible to apply the same method to all clinical trials applications.

Domenico Criscuolo
(prepared on 5 May 2020)

**Partecipate al webinar del 12 giugno
sull'esperienza del Comitato Etico
Unico Nazionale Spallanzani!**

Tutti i dettagli sul sito SIMeF

[continua da p. 20]

molecolare che consiste in una "testata molecolare", che penetra attraverso la membrana della cellula bersaglio ed è collegato a una molecola di convertitore, che attiva un *prodrug* inattivo antitumorale all'interno della cellula tumorale. Il *prodrug* del principio attivo deve essere somministrato al sistema dall'esterno. Le cellule tumorali assorbono questa sostanza e il modulo convertitore trasforma il *prodrug* inattivo nella forma antitumorale attiva del farmaco. Le cellule tumorali esplodono ed il principio attivo rilasciato distrugge altre cellule tumorali circostanti, presenti nella "zona della morte", attorno alla "cellula T sintetica". Questo effetto *bystander* aumenta l'efficacia delle "cellule T sintetiche". Il meccanismo che attiva la cascata di segnali che porta alla distruzione delle cellule cancerose è nuovo ed originale ed ha una funzione fisica: quando la "cellula T sintetica" si avvicina alla cellula bersaglio, le proteine delle sue antenne si piegano e l'ancoraggio delle antenne, in profondità all'interno della cellula, perde il contatto con un interruttore molecolare che aveva precedentemente bloccato (figura). Come risposta al comando ON, viene innescata una cascata di

segnali che attiva la produzione del complesso molecolare. Il nuovo tipo di "cellule T artificiali" presenta numerosi vantaggi rispetto alle terapie antitumorali tradizionali. Mentre, durante la chemioterapia, il corpo del paziente viene inondato, in modo non selettivo, con sostanze citotossiche, nella nuova terapia sono sufficienti poche "cellule T artificiali", distribuite solo localmente ed in modo accuratamente mirato. Le "cellule T sintetiche" sono innovative anche perché possono rilevare e uccidere le cellule tumorali metastatizzanti in una fase molto precoce, quando altri trattamenti non sono efficaci, ed operano totalmente indipendenti dal SI, permettendogli di espletare le sue funzioni in modo fisiologico, minimizzando l'incidenza di effetti collaterali. In questo studio, sono stati utilizzati siti di attacco che rilevano solo un tipo specifico di cellule tumorali di mammifero. Questa tecnologia offre un ventaglio di applicazioni, che non può essere raggiunto dalle cellule T immunitarie usate nelle attuali terapie antitumorali. Non è ancora chiaro se - e come - questo sistema funzionerà nel corpo umano. Allo stato attuale, il nuovo sistema è ancora molto lontano da un'applicazione terapeutica. Finora, i ricercatori dell'ETH han-

no testato le nuove cellule T sintetiche solo in colture cellulari. Tuttavia, sono convinti di aver aperto un nuovo fronte nella battaglia contro il cancro. L'infusione in pazienti di una terapia basata su cellule vive per combattere una patologia appariva inverosimile solo pochi decenni fa. Se, da un lato, questi risultati lasciano intravedere un potenziale successo delle terapie cellulari con "cellule T sintetiche", dall'altro dimostrano la necessità di migliorare le attuali terapie oncologiche basate su cellule T immunitarie, per ridurre effetti collaterali come neurotossicità e sindrome da rilascio di citochine. Quali fattori influenzano i risultati delle terapie cellulari? Le possibilità includono le caratteristiche distintive della malattia del singolo paziente, la qualità delle cellule prelevate dal paziente e utilizzate per la fabbricazione del prodotto in laboratorio, la qualità dei test scelti per prevedere le risposte individuali di efficacia, tossicità e tollerabilità e il processo di produzione, che deve essere rigorosamente in *Good Manufacturing Practice* (GMP).

Domenico Barone
Università di Torino

ADDIO

Cari Soci, cari lettori, non ho mai creduto negli incarichi a vita: ecco che, dopo 13 anni, è giunto il momento di passare la mano. Come sapete, in questi giorni si sono concluse le operazioni di voto, ed è stato nominato il nuovo Consiglio: come è prassi, nel corso della prima riunione del nuovo Consiglio verrà nominato il Presidente SIMeF, a cui indirizzerò la lettera di dimissioni dall'incarico di direttore di questa rivista.

Consentitemi, in questo spazio, di tracciare un bilancio di tanti anni trascorsi insieme: è stata, almeno per me, una bellissima avventura, iniziata quasi per caso, e lentamente consolidata negli anni.

È probabile che molti di voi, soprattutto i più giovani, non conoscano i dettagli della nascita della nostra rivista: eccoli. Negli anni '80, con la crescita della nostra associazione, si avvertì la necessità di uno strumento di informazione: allora non esisteva la posta elettronica, ed il solo mezzo di comunicazione, peraltro lento ed inaffidabile, era la posta. In quei tempi la SSFA (questo era il nome della nostra associazione) divideva la sede con un'altra associazione, la SISF, che aveva una bella rivista, *Cronache Farmaceutiche*, diretta dal prof Piero

Sensi. Fu naturale proporre a SISF di avere alcune pagine della rivista dedicate alla SSFA: e così fu per oltre un decennio. Tuttavia, agli inizi del 2000, la salute del prof Sensi peggiorò, e *Cronache Farmaceutiche* dapprima uscì saltuariamente, e poi cessò definitivamente le pubblicazioni. La SSFA si trovò quindi senza un mezzo di comunicazione con i Soci. Dopo molte discussioni, in una riunione di inizio 2007 proposi di attivare la pubblicazione di un bollettino bimestrale: la proposta venne accolta e, insieme a Marco Romano, iniziammo a preparare il primo numero.

Ricordo ancora che ci vedemmo nel suo ufficio (allora in via Pirelli) a decidere il nome (fu scelto SSFAoggi), a preparare i contenuti, e poi a coinvolgere Sabrina per l'impaginatura. Il primo numero aveva la data di Maggio 2007, e nell'editoriale di apertura scrivevo così "Vi prometto due cose: di inviarvi regolarmente questo foglio ogni due mesi, e di farlo per i prossimi due anni: poi si vedrà". Ricordo ancora con affetto le mattine trascorse in sede, con Sabrina, per decidere l'impaginatura, le foto da usare, i testi da correggere! I primi numeri erano molto artigianali, ma erano frutto di un grande impegno.

Con il cambio di nome, la rivista è diventata il *Giornale della SIMeF*: ve-

ste grafica più moderna, una professionista che ci cura l'impaginatura. Tuttavia lasciatemi dire che sono rimasto molto più affezionato a SSFAoggi; sentivo la rivista più semplice e genuina, e ne porterò sempre con me il caro ricordo.

SSFAoggi è uscita per 67 numeri, fino a giugno 2018: poi, con il cambio di nome, il *Giornale della SIMeF* è uscito dal mese di ottobre 2018. In totale, ho preparato 78 numeri, per alcune migliaia di pagine. Voglio qui ringraziare sia i Presidenti che hanno sempre sostenuto la rivista, da Francesco De Tomasi a Gianni De Crescenzo ed a Marco Romano, sia i membri della redazione, per il loro supporto. Un grazie poi a Sabrina, che negli anni di SSFAoggi è stata un aiuto preziosissimo. Mi auguro che la rivista continui, in versione elettronica ma anche cartacea, che sia sempre più la voce di tutti i Soci, ma sappia anche offrire uno sguardo sul mondo della ricerca, per un continuo aggiornamento professionale.

A me resta la grande soddisfazione di aver ricevuto, in ogni occasione, i complimenti dei Soci, che hanno sempre apprezzato la rivista.

Ad majora, con un caro addio.

Domenico Criscuolo

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Marco Romano
Vice-presidente: Marie-Georges Besse
Segretario: Rossana Benetti
Tesoriere: Anna Piccolboni
Consiglieri: Alessandra Aloe,
Giuseppe Assogna, Salvatore Bianco,
Sergio Caroli, Gianni De Crescenzo,
Betty Polikar, Elisabetta Riva.
Direttore Responsabile:
Domenico Criscuolo
Comitato editoriale:
Giovanni Abramo, Salvatore Bianco,
Sergio Caroli, Eros Fabrizi,
Luciano M. Fuccella, Betty Polikar,
Marco Romano, Mario Spione

Il Giornale della SIMEF

Segreteria editoriale:
Viale Abruzzi 32—20131 Milano
Tel. 02-29536444
E-mail info@simef.it
Stampa: MEDIA PRINT, Livorno
Registrazione del Tribunale
di Milano, N. 319 del 14/05/2007
“Poste Italiane s.p.a. - Spedizione
in Abbonamento Postale - 70% -
DCB PRATO”
Numero progressivo 11
Periodicità: bimestrale
Editore: MedicalStar

WWW.SIMEF.IT

Hanno collaborato a questo numero:

Giuseppe Assogna, Domenico Barone, Sergio Caroli,
Gian Lorenzo Colombo, Domenico Criscuolo, Andrea Gaggioli,
Sandor Kerpel-Fronius, Francesca Luciani, Fiorenzo Mignini,
Filomena Nappi, Pierluigi Navarra, Armando Orlandi, Elena Ottavianelli,
Carlo Pini, Silvia Tonolo, Antonio Torsello, Marco Tuccori.



**HIGH
RESEARCH**

**BIG ENOUGH TO COPE
SMALL ENOUGH TO CARE**



**PHASE I-IV
OBSERVATIONAL**



**MEDICAL DEVICES
ADVANCED THERAPIES
FOOD TRIALS**



**NO-PROFIT
TRIALS**

REGULATORY • MONITORING • DM & STATISTICS • MED. WRITING