



Direttore: Prof. Filippo Drago

Department Book Gennaio 2019

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche

Le ultime dal Dipartimento

Le nuove scommesse della Farmaceutica in Italia: come sostenere l'accesso alle terapie super-innovative?

di Filippo Drago



La **Conferenza Nazionale sulla Farmaceutica**, già alla sua diciottesima edizione, ha discusso il tema delle sfide che attendono il sistema regolatorio italiano (nazionale e regionale) rispetto all'introduzione di terapie innovative che si distinguono dai modelli dei farmaci tradizionali (le cosiddette piccole molecole, *small molecules*), ma anche da quelli dei più recenti farmaci biotecnologici che già hanno posto il problema dell'applicazione di nuovi schemi di "negoziabilità". Il tema riguarda le nuove terapie geniche o cellulari, alcune delle quali sono state già negoziate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (per esempio Strimvelis®, terapia genica per l'ADA-SCID o Holoclar® per la deficienza di cellule stromali del limbo oculare). Ma il futuro prossimo è costellato da una miriade di prototipi terapeutici che rappresentano un più avanzato livello di cure e per patologie certamente meno rare: terapie genico-cellulari (*adoptive cell therapies*) come la CAR-T *cell therapy*, che è in corso di negoziazione per indicazioni onco-ematologiche, ma si prevede potrà essere applicata a una vasta serie di patologie oncologiche, inclusi diversi tumori solidi; *i tumor agnostic drugs*, farmaci biotecnologici la cui indicazione non riguarda uno o più specifici tumori, ma una famiglia di patologie oncologiche caratterizzate unicamente da una comune mutazione genica, come il larotrectinib; terapie genico-tissutali come quella per l'epidermolisi bollosa (per esempio, l'FCX-007 che consiste nella ingegnerizzazione genetica di lembi di cute del paziente e reimpianto di essi sullo stesso paziente); terapie con virus modificati come il talimogene laherparepvec, che consiste nella iniezione di herpes virus geneticamente modificati all'interno delle lesioni da melanoma rendendole più sensibili all'azione di un biotecnologico ad attività immunostimolante; terapie digitali, vere e proprie applicazioni per *smart-phone* che in USA sono state registrate alla stessa stregua di terapie farmacologiche.

Editoriale

di Filippo Drago

Amarcord

Ritorno con la memoria e con un pizzico di nostalgia ai tempi in cui ero studente diligente e rispettoso. La prima era dote naturale poiché derivava dalla forza di volontà che, più dell'intelligenza, mi consentiva anche da adolescente di percorrere gli angusti anditi della vita. La seconda derivava dall'educazione ricevuta dai miei genitori che poco indulgeva alla flessibilità. I miei idoli erano persone di altri tempi: Edipo (l'uomo condannato dal destino ma coerente fino alla morte), Kennedy (l'immagine del rinnovamento e del futuro sostenibile), Leopardi (il genio dell'amore infelice), Baden Powell ("lasciate questo mondo un poco meglio di come l'avete trovato").

Oggi, mi guardo intorno e sento costantemente la necessità di resettare i miei riferimenti: i giovani di questo tempo non guardano mai al passato e sono freneticamente proiettati al futuro, sembrano sicuri di andare avanti non pensando che una casa senza fondamenta crolla al primo levarsi del vento e spesso si perdono cercando una strada nel labirinto della propria vita che non possono trovare perché hanno perso il filo di Arianna che li congiungeva alle loro radici.

Quanta responsabilità ha la mia generazione in questo fenomeno e quanto esso rappresenta una conseguenza diretta delle rapide mutazioni cui è sottoposta la nostra società? Non saprei, ma se non poniamo rimedio intravedo chiaramente il rischio di quella che è stata chiamata l'amnesia della storia.



Il problema di fondo per questi prototipi terapeutici è proprio il fatto di non poter essere comparati a un *benchmark*, poiché essi stessi sono dei benchmarks. Ecco che si pone il problema della “negoziabilità” di queste terapie in un contesto contrattuale che nel corso degli ultimi venti anni è stato adattato dall’Autorità regolatoria a modelli che prevedevano sostanzialmente l’applicazione di meccanismi di rimborso in caso di inefficacia clinica o accordi di tipo finanziario che in molti degli esempi riportati risultano del tutto inapplicabili. Infatti, queste terapie prevedono per lo più interventi *one-shot* (ovvero, sono trattamenti che si effettuano in un’unica soluzione) che non permettono verosimilmente una verifica dell’efficacia come nel corso di un trattamento cronico e di conseguenza l’applicazione del modello del *payment-per-performance*. Inoltre, per le loro caratteristiche tecnologiche, determinano alti/altissimi costi che non consentono una dilazione del pagamento a verifica della loro efficacia (che si prevede molto elevata) ma almeno una congrua anticipazione per la copertura delle spese “tecniche” correlate alla produzione del trattamento stesso.

Per la “negoziabilità” di questi trattamenti bisognerà quindi introdurre nuovi modelli contrattuali. Le ipotesi formulabili in ambito oncologico includono, per esempio, un *down-payment* all’effettuazione del trattamento *one-shot* e il pagamento della quota restante in rate collegabili ai tempi di determinazione della “sopravvivenza libera da malattia” (*progression-free survival*) sulla base dei dati provenienti dagli studi registrativi. Un’altra ipotesi è quella del *success fee*, ovvero del pagamento del prezzo intero del trattamento ad un tempo convenuto che corrisponde a quello della rilevazione del minimo livello di “sopravvivenza totale” (*overall survival*) o in sua assenza della *progression-free survival* in tempi concordati e comunque compatibili con la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (e la disponibilità del fondo dedicato nel caso di farmaci innovativi) e con le esigenze di *cash-flow* dell’Azienda farmaceutica.

Va da sé che l’argomento rappresenta uno dei nodi focali della politica sanitaria del nostro Paese, dato che esprime pienamente il problema della ricerca di equilibrio tra la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale e l’impatto che su questo viene generato dal costo di farmaci e trattamenti innovativi. La politica dell’accesso ai trattamenti innovativi citati in premessa ha una forte ricaduta a livello regionale non solo perché essi saranno gestiti sostanzialmente solo a livello ospedaliero, ma anche perché la loro praticabilità implica l’identificazione di centri di riferimento o di eccellenza che obbligatoriamente devono rispondere a criteri tecnico-organizzativi che al momento solo alcuni ospedali del Centro-Nord possiedono. Si auspica, quindi, un intervento mirato perché Regioni con la necessaria expertise identificabile in diversi centri clinici di comprovata e riconosciuta eccellenza non rimangano esclusi dal circuito di fattibilità di queste terapie.

Neuroscience Center of Excellence: Chancellor's Award ai Prof. Filippo Drago e Claudio Bucolo

Lo scorso 9 marzo, il Prof. Nicolas Bazan, Direttore del *Neuroscience Center of Excellence* della *State University of Louisiana*, nel corso di una breve cerimonia ha conferito al prof. Filippo Drago e al Prof. Claudio Bucolo il *Chancellor's Award*. Questo riconoscimento viene concesso dal 1985 a *lecturers o guests* del *Neuroscience Center of Excellence* che si sono particolarmente distinti per l’attività di ricerca nell’ambito delle Neuroscienze. Il primo scienziato che ha ricevuto il premio, appunto nel 1985, è stato Francis Crick. Complessivamente, sedici Premi Nobel hanno ricevuto il premio, tra cui Julius Axelrod (insignito due volte); Edmond Fisher (cinque volte); Jerome Friedman (due volte), e ancora Paul Greengard, Eric Kandel, Edwin G. Krebs, Marshal Nirenberg (due volte). Altri famosi *awardees* sono stati Claudio Cuello, Salvador Moncada, Neville Osborne, Salomon Snyder.

Il Prof. Claudio Bucolo al Senato USA per l’advocacy day

Spiegare ai colleghi italiani cos’è l’*advocacy day* non è facile, semplicemente perché non esiste in Italia un giorno “dedicato” alla sensibilizzazione scientifica della classe politica. Negli Stati Uniti questo processo di alfabetizzazione biomedica da parte delle società scientifiche ha come preciso scopo quello di educare i rappresentanti della Camera e del Senato al fine di allocare con competenza le risorse finanziarie disponibili per la ricerca. Il prof. Bucolo, in qualità di presidente della sezione di Farmacologia della società ARVO (*Association for Research and Vision in Ophthalmology*) che conta circa 12000 membri, lo scorso febbraio ha incontrato lo staff tecnico-scientifico del Senatore Jerry Moran per illustrare le scoperte più rappresentative nel campo della farmacologia oculare. In particolare, l’aspetto sottolineato dal prof Bucolo riguardava i farmaci che hanno rivoluzionato l’approccio terapeutico di patologie oftalmiche invalidanti preservando la vista dei pazienti e consentendo di risparmiare ingenti risorse finanziarie altrimenti destinate ai costi sociali.



I fatti del mese

Il Prof. Filippo Drago è stato eletto World President of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics.

Il Prof. Filippo Drago è stato nominato componente della Commissione paritetica tra Ente Nazionale per il Microcredito e l’Università degli Studi di Catania.

La Prof.ssa Agata Zappalà è stata nominata Componente effettivo del consiglio di disciplina d’Ateneo.

Le ultime dall'Ateneo

Accordo con l'Ente Nazionale per il Microcredito per sviluppare programmi e cultura di microfinanza

Il protocollo d'intesa è stato sottoscritto stamattina dal rettore Francesco Baccini e dal presidente dell'Enm Mario Baccini

7 febbraio 2019

di Alfio Russo

È stato siglato stamane presso l'Università di Catania un accordo tra l'università, nella persona del Magnifico Rettore, Francesco Basile, e l'Ente Nazionale per il Microcredito nella figura del presidente, Mario Baccini. L'accordo prevede una collaborazione per il sostegno alle attività di ricerca e formazione dedicate al microcredito e alle attività ad esso connesse.

Nel memorandum si sottolinea l'importanza di sostenere gli strumenti di microcredito per le attività di spin off universitarie e per le imprese ad alto potenziale di crescita con connessione agli strumenti di venture capital.

«Questo accordo - ha dichiarato il presidente dell'ENM, Mario Baccini - sottolinea l'importanza della educazione finanziaria per la crescita del tessuto economico del Paese. L'Università di Catania e il professor Basile hanno accolto l'opportunità di promuovere uno strumento come il microcredito quale volano per le nuove imprese giovani. Sostenere i laureati per creare attività innovative che potenzialmente attraverso acceleratori possano diventare imprese di valore e produttività elevata è il nuovo obiettivo per l'Italia che si propone come nazione che vuole digitalizzare rispettando le proprie peculiarità che vedono il suo tessuto economico basato sulle piccole e medie imprese».

«L'accordo è finalizzato alla promozione dell'educazione finanziaria, della cultura d'impresa e dell'inclusione sociale e finanziaria dei soggetti più vulnerabili della società e consentirà ai giovani che non hanno possibilità di poter frequentare i nostri corsi di laurea e di avviare iniziative microimprenditoriali», ha sottolineato il rettore Basile.

Presenti alla firma del protocollo d'intesa anche il prorettore Giancarlo Magnano San Lio, il vicesegretario generale dell'Enm, dott. Giovanni Nicola Pes, il direttore del dipartimento Biometec prof. Filippo Drago, la dirigente dell'Area dei rapporti istituzionale e con il territorio, avv. Rosanna Branciforte, il coordinatore della Ripartizione “Valorizzazione economica del sapere scientifico” dell'Area della Terza Missione, dott. Gesualdo Missale.



Le ultime dal Mondo

Il ruolo dei batteri intestinali nella progressione del mieloma multiplo. La scoperta grazie alla sperimentazione animale

Uno studio condotto principalmente con i topi ha mostrato il sorprendente ruolo del microbiota intestinale nella progressione di un tumore extra-intestinale come il mieloma multiplo.

Estratto da Research4life.it

I batteri intestinali sembrano avere un ruolo nella progressione del mieloma multiplo, aggressivo tumore che colpisce cellule del sistema immunitario che producono anticorpi. La scoperta è avvenuta da parte di un gruppo internazionale di ricerca coordinato dall'immunologo Matteo Bellone dell'Ospedale San Raffaele di Milano, nell'ambito di un progetto sostenuto da AIRC i cui risultati sono stati pubblicati su *Nature Communications*.

“Per studiare la progressione dalla fase asintomatica a quella sintomatica del tumore ci siamo concentrati su topolini che sono stati modificati geneticamente per favorire lo sviluppo della malattia. Il loro mieloma presenta forti analogie con la forma umana”, racconta Bellone. Dopo aver importato dagli Stati Uniti alcuni di questi animali, i ricercatori si sono accorti che in Italia la malattia compariva più tardi e hanno scoperto che a promuovere la più rapida progressione del mieloma nei topolini americani era verosimilmente un batterio intestinale chiamato *Prevotella heparinolytica*, assente in quelli italiani. Il batterio *Prevotella melaninogenica* sembrava invece avere un ruolo opposto, rallentando la comparsa dei sintomi.

Bellone e i suoi collaboratori hanno anche osservato che i batteri esercitano questi effetti nei topi modulando l'attività di due tipi di cellule immunitarie che rilasciano molecole infiammatorie come l'interleuchina 17 (IL-17). Bloccando queste molecole o modificando la flora batterica degli animali è stato possibile rallentare la progressione della malattia. Infine in pazienti con mieloma multiplo asintomatico i ricercatori hanno scoperto che esiste un'associazione tra i livelli di IL-17 nel midollo e la velocità con la quale avanza la malattia. Nell'insieme questi dati aprono prospettive importanti per prognosi e terapia del mieloma multiplo.

“Non so come avremmo ottenuto questi risultati senza gli esperimenti con gli animali” commenta Bellone. “È vero che disponiamo di alcuni metodi alternativi che nel tempo si spera che possano diventare sempre più efficaci. Oggi tuttavia non possiamo fare a meno di fare alcuni esperimenti cruciali con gli animali, nei quali è possibile riprodurre le più simili condizioni di malattia a quelle degli esseri umani”. Per questo l'immunologo ritiene un errore la possibilità di ulteriori limitazioni alla sperimentazione animale. “Renderebbero difficile continuare a fare ricerca in Italia, con ricadute significative per tutta la popolazione visto che l'accesso a terapie sperimentali è molto influenzato dal luogo in cui avvengono le scoperte. Non è un caso che negli Stati Uniti i pazienti abbiano accesso a più sperimentazioni: accade perché è lì che più spesso vengono fatte le scoperte, rilasciati i brevetti e generati i prodotti che arrivano a chi ne ha bisogno”.

Titolo originale dell'articolo:

Microbiota-driven interleukin-17-producing cells and eosinophils synergize to accelerate multiple myeloma progression

Titolo della rivista: *Nature Communications*

Data di pubblicazione originale: 3 dicembre 2018

EDITORIAL 25 MARCH 2019

Nature 567, 433 (2019)

Debate about birth of new neurons in adult brains extends to Alzheimer's disease

The surprise finding that neurogenesis drops in diseased brains could throw open a new route to therapies.

For a small fold of tissue, the hippocampus has an outsized influence. It stores and retrieves human memories, capturing the life history that makes us who we are. It is also one of the brain areas most affected by Alzheimer's disease, which robs people of those memories. And some research has hinted that new neurons might be born there throughout adult life, in a process called neurogenesis.

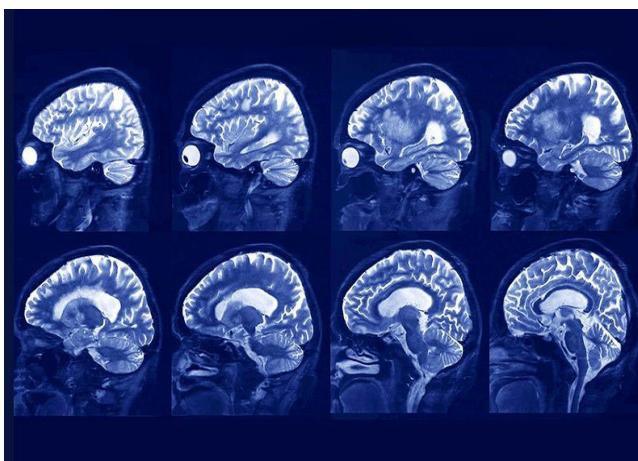
But this idea is hotly debated, in part because well-preserved samples of human brain tissue are rare, and techniques to identify immature neurons vary. Last year, a paper in *Nature* made the case that neurogenesis in the hippocampus is not seen beyond childhood in humans (S. F. Sorrells et al. *Nature* 555, 377–381; 2018).

A study published this week in *Nature Medicine* extends the controversial debate (E. P. Moreno-Jiménez et al. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>; 2019). Working with post-mortem brain tissue from healthy adults aged 43–87, the team reports seeing newborn neurons and a modest decline in neurogenesis with age.

By contrast, in brain tissue from people aged 52–97 who had Alzheimer's disease, the group saw a sharper and progressive drop in neurogenesis. The results await critique and replication by other groups, but they raise a tantalizing possibility that halting or reversing this decline might slow Alzheimer's.

Recent work has tested ways to promote the generation of neurons in the rodent hippocampus, such as exercise and certain drugs, and has shown that some of these approaches can lessen cognitive deficits in transgenic mouse models of Alzheimer's. Researchers' next challenge - a huge one - is to work out whether this could be translated to people.

Most of the research on Alzheimer's-disease therapies has focused on targeting pathways that contribute to the accumulation of pathogenic amyloid- β and tau proteins. So far, nothing works well. Whether or not a focus on neurogenesis leads to a therapy, the latest study adds to substantial research suggesting that treatments for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases could be found by shifting attention away from the usual suspects to different targets. And that will require studying the rich biology - and every fold - of the human brain.



Pubblicazioni

(da Pubmed, Gennaio 2019)

Barbagallo D, Caponnetto A, Brex D, Mirabella F, Barbagallo C, Lauretta G, Morrone A, Certo F, Broggi G, Caltabiano R, Barbagallo GM, Spina-Purrello V, Ragusa M, Di Pietro C, Hansen TB, Purrello M.

CircSMARCA5 Regulates VEGFA mRNA Splicing and Angiogenesis in Glioblastoma Multiforme Through the Binding of SRSF1. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 7;11(2). pii: E194. doi: 10.3390/cancers11020194.

Sanfilippo C, Castrogiovanni P, Imbesi R, Tibullo D, Li Volti G, Barbagallo I, Vicario N, Musumeci G, Di Rosa M. Middle-aged healthy women and Alzheimer's disease patients present an overlapping of brain cell transcriptional profile. *Neuroscience*. 2019 Mar 11. pii: S0306-4522(19)30159-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.008.

Granata M, Skarmoutsou E, Mazzarino MC, D'Amico F. S100A7 in Psoriasis: Immunodetection and Activation by CRISPR technology. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:729-738. doi: 10.1007/978-1-4939-9030-6_45.

Battaglia R, Palini S, Vento ME, La Ferlita A, Lo Faro MJ, Caroppo E, Borzi P, Falzone L, Barbagallo D, Ragusa M, Scalia M, D'Amato G, Scollo P, Musumeci P, Purrello M, Gravotta E, Di Pietro C.

Identification of extracellular vesicles and characterization of miRNA expression profiles in human blastocoel fluid. *Sci Rep.* 2019 Jan 14;9(1):84. doi: 10.1038/s41598-018-36452-7.

Upregulated microRNAs in membranous glomerulonephropathy are associated with significant downregulation of IL6 and MYC mRNAs.

Barbagallo C, Passanisi R, Mirabella F, Cirigliaro M, Costanzo A, Lauretta G, Barbagallo D, Bianchi C, Pagni F, Castorina S, Granata A, Di Pietro C, Ragusa M, Malatino LS, Purrello M. *J Cell Physiol*. 2018 Dec 4. doi: 10.1002/jcp.27851. [Epub ahead of print]

Cellini E, Vetro A, Conti V, Marini C, Doccini V, Clementella C, Parrini E, Giglio S, Della Monica M, Fichera M, Musumeci SA, Guerrini R.

Multiple genomic copy number variants associated with periventricular nodular heterotopia indicate extreme genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet*. 2019 Jan 25. doi: 10.1038/s41431-019-0335-3.

Fichera M, Failla P, Saccuzzo L, Miceli M, Salvo E, Castiglia L, Galesi O, Grillo L, Cali F, Greco D, Amato C, Romano C, Elia M.

Mutations in ACTL6B, coding for a subunit of the neuron-specific chromatin remodeling complex nBAF, cause early onset severe developmental and epileptic encephalopathy with brain hypomyelination and cerebellar atrophy.

Hum Genet. 2019 Feb;138(2):187-198. doi: 10.1007/s00439-019-01972-3.

A cura di Gian Marco Leggio e Domenico Sicari