

**Risultati.** Essendo i biosimilari farmaci ottenuti mediante tecniche del DNA ricombinante, una loro prerogativa è data dalla variabilità della materia prima e dalle moltitudini di varianti dei processi di produzione, non presenti durante la sintesi chimica dei generici. Ne consegue che l'efficacia e la sicurezza dei biosimilari non sono così prevedibili come per i farmaci generici.

**Conclusioni.** Il concetto di bioequivalenza non è più sufficiente

per definire l'uguaglianza tra due farmaci, almeno non per quelli biologici. Quindi il cambiamento o la sostituzione del farmaco biologico con il biosimilare dovrà essere inteso come un cambio di terapia. Il verosimile e promettente utilizzo dei farmaci biosimilari consentirà (così come per i generici) ingenti economie da parte del SSN, favorendo nel contempo una maggiore facilità di innovazione ed un allargamento del loro impiego.

## La formazione in radiofarmacia

### THE RADIOPHARMACIST IN SPAIN AND IN EUROPE: SPECIALIZATION AND PROFESSIONAL COMPETENCE

I. Peñuelas

Dipartimento di medicina Nucleare, Clinica Universitaria di Navarra – Pampalona (Spagna)

#### 1. The Specialization in Radiopharmacy in Spain

**1.1. Historical perspective.** The Specialization in Radiopharmacy was created in Spain back in 1982, at the same time that all the other Pharmaceutical Specializations. Radiopharmacy was configured as a residency-based specialization. However, it was only in 1993 when the first residents started their formation. It was also in 1993 when a Royal Decree on radiopharmaceuticals (RP) for human use first defined the basic characteristics of the Radiopharmacy Units and the procedures for the preparation of RP.

In 2002 Radiopharmacy was recognized as a hospital-based specialization, but the real need of a Specialist in Radiopharmacy as the only responsible of radiopharmaceuticals was not legally recognized till 2006.

It has been a very long run, but the current situation in Spain is quite stable now, after very many years of struggle with the nuclear medicine doctors community, with whom we currently have a fruitful cooperation and synergy once the unique responsibilities of Radiopharmacists have been recognized.

**1.2. Current Status.** Radiopharmacy in Spain is currently a 3-year hospital-based specialization. Both Pharmacists and Chemists can have access to the residency period after passing a competitive national exam, that permits just a few of them (6-8 per year) have access to the residency studies. Currently most positions are reserved only for Pharmacists.

**1.3. Professional competence.** The Spanish Law on Medicinal Products from 2006 and the legislation derived from it have only very roughly established the professional competence of Radiopharmacists, although a more clear and specific definition is needed. Importantly, it is at least stated that the preparation of radiopharmaceuticals must be made under the responsibility of a Specialist in Radiopharmacy in an authorized Radiopharmacy

Unit. The Specialist of Radiopharmacy can thus be envisioned as the Qualified Person responsible of the preparation, control and release of Radiopharmaceuticals. The legal competence to buy RP in a hospital is already reserved to Hospital Pharmacists, albeit the nowadays more common presence of Radiopharmacists in the therapeutic commissions of the hospitals is making the overall decision process more rational and fluent. Nonetheless, the characteristics of the Radiopharmacy Units and the legal requisites for the preparation of RP must already be defined. The Spanish Society of Radiopharmacy (SERFA) is hardly working on these specific topics, based on the general directives of the Radiopharmacy Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM).

#### 2. Specialization in Radiopharmacy in Europe

**2.1 An overview.** The situation of Radiopharmacy in Europe is very variable. In general, there is no official recognition of Radiopharmacists or definition of their professional competence. In some countries chemists have traditionally been responsible of the preparation of radiopharmaceuticals, albeit usually the responsibility for batch release and dispensing of radiopharmaceuticals is reserved to pharmacists. Nonetheless, significant exceptions to this rule do exist.

**2.2 The situation in France.** France is probably (along with Spain) the only EU country in which Radiopharmacy is considered an official post-graduate Specialization. In this case the Radiopharmacy Specialization is, in the practice, reserved for Pharmacists. DES students are for 4 years in a hospital and in the last year, the interested students can start the DESC of radiopharmacy diploma (one year in residency program, one year outside).

**2.3. The EANM European Specialization Certificate in Radiopharmacy.** The Radiopharmacy Committee of the EANM has established a European postgraduate specialization certificate in Radiopharmacy. It has no official value, as it is a certificate issued by a scientific society, but in some countries it is at least recognized by the authorities as a way to certify the theoretical knowledge and practical experience needed to assume responsibility for the small-scale production and quality control of radiopharmaceuticals.

### LA RADIOFARMACIA IN MEDICINA NUCLEARE: QUALE FUTURO?

Valerio Podio (1), Marisa Di Franco (2), Teresa Scotognella (3)  
1. Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino;  
Servizio di Medicina Nucleare, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO);  
2. Farmacia, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO);  
3. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Torino;  
Farmacia, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Il ruolo del Radiofarmaco (definito «prodotto medicinale» nel 1991) è centrale in Medicina Nucleare: in esso, infatti, risiede l'«intelligenza» della specialità medica che, da sempre, ci permette di studiare in modo «molecolare» le funzioni metaboliche. Le prospettive di sviluppo della Medicina Nucleare, a livello diagnostico o terapeutico, risiedono essenzialmente nella disponibilità di (nuovi) radiofarmaci: tra questi un ruolo essenziale viene giocato dai radiofarmaci «recettoriali» o anticorpali. Nel futuro, le indicazioni all'esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche di Medicina Nucleare si amplieranno e saranno sempre più «mirate», con personalizzazione del Radiofarmaco impiegato; i radiofarmaci, da preparare nella sede di impiego, saranno in numero maggiore di quanto accade oggi e presenteranno una radiochimica meno standardizzata e modalità di allestimento più complesse.

In Italia il percorso universitario non implica formazione in ambito radiochimico/radiofarmaceutico e la Legislazione non prevede alcun requisito specifico per svolgere le attività di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci in Medicina Nucleare; in questo contesto, le Norme di Buona Preparazione rappresentano un elemento che potrebbe concorrere a migliorare la qualità delle preparazioni imponendo una miglior professionalizzazione degli operatori ed un più rigoroso *modus operandi*. I radiofarmaci, in gran parte iniettabili, appartengono alla più ampia categoria dei medicinali e, come tali, dovranno anch'essi essere preparati nel rispetto dei relativi requisiti (sicurezza, efficacia, correttezza qualitativa); la rilevante quota di radiofarmaci attualmente coperta da preparazioni galeniche magistrali allestite *in loco* potrebbe ridursi sotto la spinta delle norme, ma essenzialmente a favore di preparazioni della stessa natura allestite in radiofarmacie centralizzate, strutture al servizio di più centri di Medicina Nucleare.

La radiofarmacia centralizzata costituisce, infatti, un possibile modello di sviluppo dell'attuale radiofarmacia. Infatti, un'attività caratterizzata da economie di scala si potrebbe avvantaggiare economicamente della centralizzazione delle funzioni ed il beneficio potrebbe essere ancora più rilevante qualora si tenesse a mente che il personale con adeguata preparazione in ambito radiochimico e radiofarmaceutico è ancora scarso. La radiofarmacia centralizzata favorirebbe la rigorosa adozione di regole e procedure proprie della preparazione dei medicinali.

Un altro modello è quello della radiofarmacia al servizio della singola struttura di Medicina Nucleare, che, invece, consentirebbe una maggior capacità di risposta alle peculiari esigenze di ciascun reparto, differenti non solo all'interno di un singolo ospedale, ma anche tra ospedale ed ospedale. Ciò sarebbe anche di stimolo ed ausilio ad un'attività di ricerca clinica che richie-

desse preparazione di nuovi radiofarmaci e/o preparazioni con modalità diverse da quelle già in uso.

### UN PROGETTO DI COLLABORAZIONE TRA U.O. MEDICINA NUCLEARE E FARMACIA OSPEDALIERA. L'ESPERIENZA DELL'AZIENDA ULSS 8 ASOLO (TV)

M. Ragazzi (1), M. Marcolin (2), M. Coppola (1), F. Bacchetto (1), D. Bastarolo (1), M. Inzalaco (1), S. Pengo (1), F. Chierichetti (2)

1. Farmacia Ospedaliera; 2. U.O. Medicina Nucleare – Azienda ULSS 8 Asolo - Castelfranco Veneto (TV)

**Premessa ed obiettivi.** L'entrata in vigore delle Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBPR), I° Suppl. F. U. XI ed. D. M.30 marzo 2005, ha ufficializzato il ruolo del farmacista ospedaliero nel processo d'assicurazione della qualità previsto per questa tipologia di medicinali. Sebbene dal 2001 operi all'interno della U.O. Medicina Nucleare di Castelfranco Veneto un Farmacista Ospedaliero con funzioni specifiche e riconducibili all'assicuratore della qualità nelle preparazioni radiofarmaceutiche, si è stabilito d'intesa con la Direzione Medica, di instaurare un sistema di collaborazione tra la U.O. Medicina Nucleare e il Servizio di Farmacia Ospedaliera.

Scopo del progetto è consolidare e formalizzare la già presente collaborazione al fine di garantire costantemente presenza e supporto nelle attività prestabilite, inserendo, di fatto, l'attività di radiofarmacia nella programmazione routinaria della Farmacia.

**Materiali e Metodi.** Inizialmente sono stati programmati degli incontri preliminari «formativi» con i farmacisti ospedalieri con lo scopo di fornire le basi teoriche e pratiche nella preparazione, controllo di qualità e assicurazione della qualità dei radiofarmaci utilizzati in Medicina Nucleare.

In una seconda fase sono stati identificati i settori d'interesse e di competenza, si sono definite le modalità di interazione funzionale organizzativa tra le due UU.OO. e chiarite le responsabilità connesse.

La terza fase, tuttora in via di completamento, prevede la frequenza del farmacista ospedaliero all'interno della U.O. Medicina Nucleare.

**Risultati.** All'interno dell'organigramma funzionale previsto dalle NBPR è stata identificata la figura del Farmacista ospedaliero come responsabile per l'Assicuratore della Qualità; sono stati identificati come «responsabile del rilascio per l'uso clinico» anche tutti i farmacisti ospedalieri.

L'attività di radiofarmacia ha reso possibile un continuo supporto nei seguenti settori:

- farmacovigilanza e sperimentazioni cliniche con radiofarmaci;
- valutazione delle interazioni Farmaci/Radiofarmaci e supporto nella sospensione di terapie farmacologiche necessarie per l'esecuzione di alcune indagini diagnostiche;
- attività di supporto nelle preparazioni semplici per Kit e nelle preparazioni estemporanee;

- stesura e revisione delle Procedure Operative Standard previste dalla normativa vigente.

**Conclusioni.** L'analisi delle procedure ha permesso di identificare i ruoli e le responsabilità del farmacista ospedaliero nell'attività di radiofarmacia consentendo di creare una sinergia di attività tra competenze del farmacista ospedaliero e il farmacista competente nella gestione dei radiofarmaci.

Questo ha portato a valorizzare e consolidare la professionalità del farmacista ospedaliero all'interno dell'Az. ULSS.

### RADIOFARMACI E NBP: REALIZZAZIONE DI UN SISTEMA CHIUSO AD ALTA EFFICIENZA ED AUTOMAZIONE PER LA PERSONALIZZAZIONE DELLA DOSE

A. D'Arpino (1), A. Bellini (2), C. D'Anna (2), G. Bencivenga (2), F. Costantini (2), M. Giron (3), M. Santimaria (2)

1. Dipartimento Assistenza Farmaceutica, ASL 4 Terni - Terni;  
2. MEDIPASS S. p. a. c/o Unità di Radiofarmacia PET, Policlinico A. Gemelli - Roma; 3. Dipartimento di Farmacologia ed Anestesiologia, Università di Padova

**Premessa ed obiettivi.** I radiofarmaci sono, generalmente, disponibili come medicinali multidose. La personalizzazione della dose, parametro fondamentale per assicurare una corretta pratica medico nucleare, può essere eseguita in modo automatizzato, ottemperando alle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP, FUI XI ed.). In particolare, le NBP riportano che: «le preparazioni con più alto rischio microbiologico, come ripartizioni aseptiche, manipolazioni di prodotti sterili e preparazioni che non possono essere sottoposte a sterilizzazione terminale, devono essere effettuate con procedure aseptiche all'interno di un'apposita cappa a flusso laminare di grado A con un intorno di grado B, o di un isolatore che garantisca il grado A in un ambiente di grado D». Scopo del presente studio è stato realizzare un sistema chiuso ad alta efficienza ed automazione per la personalizzazione della dose di radiofarmaco.

**Materiali e Metodi.** Sono state valutate diverse tipologie di dispositivi medici (n=10) da poter collegare ad un dispensatore automatico di dosi per radiofarmaci (microDDS-A, Tema Sinergie, Faenza) alloggiato in cella di manipolazione schermata di grado A. La realizzazione di un sistema chiuso automatizzato è stata verificata attraverso le seguenti misure: i) sterilità (n=10); ii) perdita di radioattività (n=30); iii) riproducibilità della dose (n=40). Si è inoltre eseguita una stima di efficienza del sistema in termini di costi, radioprotezione e qualità del radiofarmaco in siringa.

**Risultati.** Questo studio ha permesso di trasformare un dispensatore automatico di dosi, disponibile commercialmente ed ampiamente impiegato in Medicina Nucleare, in un sistema chiuso. Questa modifica è stata realizzata mediante l'uso di dispositivi medici (n=4) già impiegati nella pratica di galenica oncologica. Le prove eseguite hanno dato valori riproducibili in termini di sterilità e dose con assenza di perdite di radioattività durante il processo, dimostrando che il sistema è chiuso. La stima dell'efficienza ha evidenziato una riduzione significativa (~75%) dei costi poiché richiede solo l'acquisto di 4 dispositivi

medici/dose di radiofarmaco rispetto all'acquisto e gestione operativa di un isolatore che garantisca il grado A in un ambiente di grado D. La qualità dei radiofarmaci è risultata sempre conforme.

**Conclusioni.** Questo sistema per la personalizzazione della dose, installato nelle Medicine Nucleari, permette di ottenere un circuito chiuso, automatizzato ed ad alta efficienza in termini di costi, radioprotezione e rispondente ai requisiti di NBP. Un sistema siffatto consente la personalizzazione della dose di radiofarmaco con tecnica aseptica come previsto dalle NBP per le preparazioni ad alto rischio microbiologico.

### RADIOFARMACIA E TERAPIA GENICA: IL PUNTO DI VISTA DELL'AIFA

A. R. Marra

Ufficio Valutazione e Autorizzazione, Agenzia Italiana del Farmaco - Roma

I radiofarmaci, classificati come medicinali solo a partire dalla fine degli anni '80 in Europa e da meno di 20 anni in Italia, sono sicuramente stati oggetto di un iter normativo particolare e, ad oggi, non pienamente definito. L'applicazione della complessa normativa dei medicinali a questi prodotti è infatti resa problematica dalle caratteristiche peculiari, che li differenziano dagli altri medicinali, quali la natura radioattiva, la limitata validità dipendente dall'emivita del radionuclide, il tipo di attività espressa, metabolico-funzionale piuttosto che farmacologica, le quantità estremamente basse somministrate. Tutto ciò ha sicuramente influenzato il processo per il rilascio di una regolare autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) a tutti quei prodotti che, essendo già in commercio alla data dell'entrata in vigore della normativa che li classificava come medicinali, potevano godere di una norma transitoria con la quale rimanere in commercio in attesa del rilascio dell'AIC da parte delle Autorità competenti. Il processo di regolarizzazione è stato lungo, difficoltoso e ha avuto tempistiche molto differenti nei diversi Paesi europei. In Italia i radiofarmaci cosiddetti pre-92 prodotti industrialmente e commercializzati, ma non autorizzati, erano sino a poco tempo fa circa 54. A seguito di una procedura di infrazione notificata all'Italia dalla Commissione Europea nel 2008, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha provveduto ad istituire nel 2009 un apposito Gruppo di lavoro con competenze specifiche nel settore, che si è occupato sino ad ora in modo prioritario della valutazione dei dossier relativi ai radiofarmaci pre-92, permettendo il rilascio delle prime autorizzazioni. Sino ad oggi sono stati valutati dieci dossier e sottoposti al parere della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) i primi tre dossier, che hanno completato l'iter istruttorio. Il Gruppo di lavoro svolge anche funzione di coordinamento per le attività svolte dai diversi uffici dell'AIFA nel settore dei radiofarmaci, oltre ad attività di indirizzo in ambito regolatorio, al fine di proporre soluzioni normative e tecniche a problematiche relative ai radiofarmaci non ancora risolte, spesso nemmeno a livello europeo, e che necessitano di adeguati approfondimenti, anche in risposta alle esigenze delle Associazioni di categoria e delle Aziende stesse