

## Ca alla vescica, aggiunta di ramucirumab a docetaxel ritarda la progressione



03 aprile 2015

Ramucirumab aggiunto a docetaxel ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al solo docetaxel come trattamento di seconda linea per pazienti con un carcinoma uroteliale metastatico nello studio JCDC, un trial multicentrico di fase II presentato di recente al Genitourinary Cancers Symposium, a Orlando. Un secondo anticorpo monoclonale, icrucumab, non ha mostrato, invece, lo stesso effetto positivo.

"La combinazione di ramucirumab e docetaxel ha portato a un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione, in media di 11,5 settimane, riducendo del 61% il rischio di progressione della malattia" ha detto il primo firmatario dello studio Daniel P. Petrylak, dello Yale University Cancer Center di New Haven (Connecticut), aggiungendo che ramucirumab ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile.

I risultati giustificano l'avvio di uno studio di fase III, noto come RANGE, in cui si valuterà docetaxel in combinazione con ramucirumab rispetto al solo docetaxel in pazienti affetti da un carcinoma uroteliale.

Al momento attuale, le opzioni di trattamento per i pazienti con un carcinoma uroteliale metastatico che progredisce dopo la chemioterapia di prima linea sono limitate, ha spiegato Petrylak.

I recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) 1 e 2 e i loro ligandi sono importanti mediatori dell'angiogenesi tumorale e probabilmente contribuiscono alla patogenesi e alla progressione di questo tumore, ha aggiunto l'autore.

Ramucirumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano diretto contro il VEGFR2. In monoterapia o in combinazione con la chemioterapia, questo biologico ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza globale (OS) in seconda linea nei pazienti con diversi tumori solidi, tra cui il carcinoma gastrico, il cancro del colon-retto e il cancro al polmone. Icrucumab è, invece, un anticorpo monoclonale IgG1 umano che ha come bersaglio il VEGFR1.

Petrylak e i colleghi hanno quindi provato a valutare l'efficacia di entrambi gli agenti in combinazione con docetaxel con uno studio randomizzato, in aperto, nel quale si è misurata come endpoint primario la PFS in 139 pazienti con un carcinoma uroteliale metastatico o localmente avanzato, non resecabile, progredito dopo meno di un anno dalla chemioterapia a base di platino.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1: 1: 1 al trattamento con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni oppure docetaxel più ramucirumab 10 mg/kg /die il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni oppure docetaxel più icrucumab 12 mg/kg/die i giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni. I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità non tollerabile. L'analisi ha riguardato pazienti randomizzati e trattati tra l'aprile 2011 ed è stata pianificata un'analisi ad interim una volta osservato il 75% delle progressioni attese.

L'età media dei tre gruppi variava tra 66 e 69 anni e i gruppi erano ben distribuiti in quanto a ECOG performance status, presenza di metastasi viscerali (52-61%) e non aver fatto una terapia antiangiogenica precedente (94-98%).

Al momento dell'analisi ad interim, la PFS mediana era di 10,4 settimane nel braccio trattato con il solo docetaxel, 22 settimane in quello trattato con docetaxel più ramucirumab (HR stratificato 0,388; P < 0,001) e 7 settimane in quello trattato con docetaxel più icrucumab. Inoltre, la PFS è risultata superiore nel braccio docetaxel più ramucirumab rispetto al braccio trattato con docetaxel in monoterapia in tutti i sottogruppi pre-specificati esaminati.

Petrylak ha anche riferito che i dati relativi alla sopravvivenza globale (OS) non sono ancora maturi. Al momento dell'analisi ad interim, l'OS mediana nel braccio trattato con il solo docetaxel era di 33,4 settimane contro 48,9 settimane nel gruppo trattato con docetaxel più ramucirumab (HR stratificato 0,775; P = 0,387), mentre nel gruppo trattato docetaxel più icrucumab era di 27,7 settimane.

"L'OS mediana di 11 mesi osservata nel braccio ramucirumab/docetaxel in questa popolazione di pazienti è in realtà un dato abbastanza robusto rispetto ad altri studi. Abbiamo osservato una tendenza, non ancora statisticamente significativa, e non c'era un placebo, per cui non è chiaro se questo potrebbe influire sul risultato" ha commentato Jonathan Rosenberg, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, non coinvolto nello studio.

La percentuale di risposta complessiva (risposte complete più risposte parziali) è stata del 5% nel braccio trattato con il solo docetaxel, 20% nel braccio trattato con docetaxel più ramucirumab (P = 0,05 rispetto a docetaxel in monoterapia) e 10% nel braccio trattato con docetaxel più icrucumab, mentre la percentuale di controllo della malattia (risposte complete più risposte parziali più stabilizzazioni della malattia) è stata del 43% con docetaxel in monoterapia, 67% con docetaxel più ramucirumab (P = 0,033 rispetto a docetaxel in monoterapia) e 31% con docetaxel più icrucumab.

Sul fronte della sicurezza e tollerabilità, gli eventi avversi risultati più frequenti con docetaxel più ramucirumab rispetto al solo docetaxel sono stati affaticamento (con un'incidenza rispettivamente dell'80% contro 75%), neutropenia febbrile (22% contro 11%), polmonite (15% contro 9%), diarrea (48% contro 23%), stomatite (30% contro 16%) e trombocitopenia (20% contro 7%).

Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  verificatisi con maggiore frequenza nel braccio docetaxel più ramucirumab rispetto al braccio solo docetaxel sono stati affaticamento (33% contro 11%), neutropenia febbrile (20% contro 11%), diarrea (7% contro 2%), stomatite (7% contro 0%) e trombocitopenia (7% contro 0%).

I risultati finali dello studio, ha riferito Petrylak, sono attesi entro la fine del 2015.

Petrylak DP, et al. Interim results of a randomized phase 2 study of docetaxel with ramucirumab versus docetaxel in second-line advanced or metastatic urothelial carcinoma. Genitourinary Cancers Symposium 2015; J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 295).

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

## Nuovi approcci per aumentare l'efficacia delle immunoterapie antitumorali



03 aprile 2015

Le immunoterapie antitumorali basate su vaccini che implicano la raccolta di cellule dendritiche del paziente e il loro innesco in modo che siano in grado di riconoscere un antigene specifico del tumore prima di essere iniettate di nuovo nel paziente, dove dovrebbero indurre una risposta delle cellule T contro il tumore, hanno raggiunto successi incoraggianti, ma limitati.

Ad esempio, gli uomini con un cancro alla prostata trattati con il vaccino sipuleucel-T tipicamente rispondono al trattamento, ma il tumore prima o poi progredisce. I ricercatori sono, quindi, sempre più alla ricerca di nuove strategie per migliorare l'efficacia delle immunoterapie antitumorali.

Uno studio randomizzato di autori americani, finanziato congiuntamente dal National Institute of Neurological Disorder and Stroke e dal National Cancer Institute, ha mostrato che la somministrazione di un richiamo di antitetanica nella sede in cui è stato successivamente iniettato il vaccino a base di cellule dendritiche ha migliorato la sopravvivenza globale (OS) mediana in 12 pazienti con glioblastoma.

I partecipanti erano stati divisi in due gruppi, uno trattato con l'antitetanica seguita da un'iniezione di cellule dendritiche programmate in modo da riconoscere un antigene del citomegalovirus (CMV) e l'altro con un'iniezione di cellule dendritiche autologhe non programmate seguita da una iniezione di cellule dendritiche programmate, ma senza l'antitetanica. Alcuni studi hanno mostrato che il CMV si trova nei glioblastomi, ma non è chiaro se il virus causi il tumore o contribuisca alla progressione della malattia. L'obiettivo dei ricercatori era capire se fosse possibile migliorare l'efficacia del vaccino aumentando la migrazione delle cellule dendritiche ai linfonodi con il richiamo di antitetanica.

In effetti, gli autori hanno osservato una maggiore migrazione nei linfonodi delle cellule dendritiche nei pazienti del gruppo trattato anche con l'antitetanica e l'OS in questo gruppo è risultata di 36,6 mesi contro 18,5 mesi nel gruppo trattato solo con le cellule dendritiche. Una donna sottoposta al trattamento è ancora viva dopo 9 anni. Anche se i risultati sono promettenti, tuttavia, è necessario un trial molto più ampio per confermare questi risultati.



Un'altra area di ricerca molto attiva negli ultimi anni nell'ambito delle immunoterapie antitumorali è quella delle immunoterapie antitumorali con cellule T modificate geneticamente. Presso il Cytotherapy Lab del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) di New York, diretto da Guenther Koehne, è in corso uno studio di fase I in cui si stanno usando queste cellule per colpire l'antigene 1 del tumore di Wilms (WT1) nei pazienti con mieloma multiplo o leucemia plasmacellulare. Un video pubblicato sul sito del MSKCC nell'aprile 2014 illustra il caso di Ruth Lacey, la prima paziente trattata con cellule T modificate in modo da riconoscere l'antigene WT1. Questo antigene è iperespresso in molti tipi di tumori solidi e neoplasie maligne ematologiche e possiede tutte le caratteristiche per essere considerato un ottimo antigene tumore-specifico: infatti, è sovraespresso nelle cellule neoplastiche, ma non nei tessuti sani, ed è inoltre coinvolto nel mantenimento del fenotipo neoplastico.

La Lacey aveva un mieloma multiplo che aveva progredito, trasformandosi in leucemia plasmacellulare, dopo la chemioterapia e aveva esaurito tutte le opzioni di trattamento standard. La paziente è stata quindi sottoposta a un trapianto allogenico di cellule staminali, ma dopo il trapianto la malattia era ancora attiva. Con il consenso della Food and Drug Administration, la donna è stata sottoposta a un'infusione di cellule T modificate in modo da riconoscere l'antigene WT1, preparate a partire dai linfociti T del donatore delle cellule staminali trapiantate alla Lacey. Le cellule T modificate, come atteso e sperato dai ricercatori, sono riuscite a eradicare le cellule del mieloma. Dopo due infusioni supplementari di cellule T specifiche per l'antigene WT1, Lacey ha ottenuto una remissione completa, che ha mantenuto per più di 2 anni prima di ricadere nuovamente. Nel video sul sito del MSKCC, Koehne descrive la nuova strategia come un "game changer", un qualcosa, cioè, in grado di far cambiare le regole del gioco.

Nello studio di fase I attualmente in corso, Koehne e il suo gruppo stanno studiando un gruppo di pazienti affetti da mieloma multiplo o leucemia plasmacellulare sottoposti a trapianto allogenico e poi a una prima infusione di cellule T specifiche per l'antigene WT1, somministrata 6-10 settimane dopo il trapianto. Nei casi in cui ciò è ritenuto sicuro, i partecipanti possono fare anche più di due infusioni di cellule T specifiche per WT1. Koehne ha detto di recente in un'intervista al Daily Mail che finora sono stati trattati 15 pazienti, tutte persone che al momento dell'arruolamento avevano una prognosi di pochi mesi e ben poche opzioni terapeutiche a disposizione. La metà di esse sono ancora vive, ha riferito l'oncologo.

L'articolo sul Daily Mail segnala che anche i ricercatori inglesi dello University College di Londra e del Royal Free Hospital stanno valutando un approccio immunoterapico simile in cui si utilizzano cellule T raccolte direttamente dai pazienti affetti da leucemia, modificate in modo da riconoscere l'antigene WT1 e poi reinfuse nel paziente.

Infine, l'MSKCC, l'MD Anderson Cancer Center di Houston e lo US Army Medical Research and Materiel Command stanno eseguendo in collaborazione uno studio di fase II per capire se un vaccino peptidico anti-WT1 sia in grado di prevenire le recidive di mesotelioma, un tumore che solitamente iperesprime l'antigene WT1. Inoltre, anche la Seattle Cancer Care Alliance sta anche valutando diversi approcci di immunoterapia cellulare basata su cellule T modificate e ha diversi studi in corso.

[[chiudi questa finestra](#)]

[http://www.corriere.it/salute/sportello\\_cancro/](http://www.corriere.it/salute/sportello_cancro/)

SALUTE

## Un vaccino personalizzato contro il melanoma

*Ricercatori hanno identificato specifiche mutazioni genetiche per ogni tumore e hanno utilizzato le proteine da loro prodotte per stimolare le difese immunitarie dei malati*

**di Adriana Bazzi**



“Eccitante” lo hanno definito i ricercatori americani. Si tratta del primo vaccino personalizzato contro il melanoma, capace di attivare una potente risposta immunitaria difensiva contro il tumore. «Personalizzato» significa che è costruito in base alle specifiche mutazioni genetiche del tumore in ogni singolo paziente ed è stato finora testato su tre malati. Ecco che cosa hanno fatto i ricercatori della Washington University di Saint Louis, in collaborazione con l’University of Oklahoma: dapprima hanno sequenziato, per ogni paziente, il genoma delle cellule tumorali e di quelle sane, con l’obiettivo di identificare i geni mutati e, di conseguenza, le proteine, da loro fabbricate (chiamate neoantigeni: sono specifici per ogni tumore). Poi, grazie ad algoritmi e a test di laboratorio, hanno cercato di identificare quei neoantigeni maggiormente in grado di stimolare la risposta immunitaria perché riconosciuti come estranei dall’organismo.

### **Cellule killer**

Con questi neoantigeni (sette in tutto) hanno fabbricato, per ogni singolo paziente, il vaccino utilizzando le cosiddette cellule dendritiche (una varietà di cellule del sistema immunitario prelevate dai malati stessi): una volta somministrato, il vaccino si è rivelato in grado di stimolare una categoria di globuli bianchi, chiamati linfociti T killer, capaci di riconoscere quegli stessi neoantigeni presenti sulle cellule tumorali, di aggredire queste ultime e di distruggerle. «Si può dire che i neoantigeni – ha spiegato Beatriz Carreno, la principale autrice dello studio che è stato pubblicato su *Science Express* - funzionano come bandierine. Ogni paziente con melanoma ha centinaia di bandierine sulle sue cellule tumorali: occorre scegliere quelle più adatte per costruire il vaccino. Così una volta stimulate le cellule del sistema immunitario, quest’ultime saranno in grado di riconoscere le bandierine del tumore».

### **Tre pazienti**

Per ora, dunque, i ricercatori hanno dimostrato che è possibile attivare il sistema immunitario contro il tumore; il passo successivo sarà valutare se il vaccino sarà in grado di aumentare la sopravvivenza dei pazienti. Hanno comunque osservato che dei tre pazienti, tutti con un cancro in fase avanzata e già trattati

con ipilimumab (il farmaco attualmente più efficace contro questa malattia) uno è andato in remissione (cioè non presentava più la malattia), in un altro il tumore era rimasto stabile e nel terzo la massa tumorale si era dapprima ridotta, per poi ritornare alle dimensioni originarie e stabilizzarsi. I risultati sono preliminari, ma fanno ben sperare. I ricercatori sono convinti che questo approccio possa essere utile per combattere anche altre neoplasie. Saranno, però, necessari nuovi studi clinici per confermare che davvero la risposta immunitaria si traduca in un effettivo controllo sul tumore.

## Melanoma avanzato, mutazioni di NRAS predittive di risposta all'immunoterapia



03 aprile 2015

I pazienti con melanoma avanzato trattati con l'immunoterapia hanno risposto meglio se erano portatori di mutazioni del gene NRAS. Lo evidenzia uno studio retrospettivo pubblicato di recente sulla rivista Cancer Immunology Research.

Il 15-20% dei melanomi è caratterizzato da mutazioni attivanti di NRAS, spiegano gli autori nell'introduzione del lavoro, e le immunoterapie sono diventate un caposaldo del trattamento del melanoma avanzato.

I ricercatori, guidati da Douglas B. Johnson, del Vanderbilt University Medical Center di Nashville, hanno quindi provato a vedere se vi fosse una correlazione tra genotipo tumorale e beneficio ricavato dall'immunoterapia.

A tale scopo, hanno identificato in tre centri 229 pazienti con melanoma e hanno confrontato gli outcome clinici dopo la terapia nei soggetti portatori di mutazioni di NRAS e in quelli non portatori di tali mutazioni.

Dei pazienti analizzati, 60 (il 26%) avevano mutazioni di NRAS G12/G13/Q61, 53 (il 23%) erano portatori della mutazione BRAFV600 e 116 (il 51%) avevano sia il gene NRAS sia il gene BRAF wild type. I pazienti erano stati trattati in prima linea con alte dosi di IL-2 (il 25%), ipilimumab (il 62%) o un anti-PD-1/PD-L1 (12%).

La percentuale di risposta complessiva (risposte complete più risposte parziali) è risultata del 32% nei pazienti con melanomi con mutazioni di NRAS contro 20% in quelli senza mutazioni del gene ( $P = 0,07$ ). Il beneficio clinico (definito come l'insieme delle risposte complete, delle risposte parziali e delle stabilizzazioni della malattia per 24 settimane o più) è risultato del 50% nel gruppo con mutazioni di NRAS contro 30% nel gruppo con il gene NRAS wild type ( $P < 0,01$ ).

Anche se i numeri per quanto riguarda i singoli agenti sono piccoli, il beneficio osservato nei pazienti con NRAS mutante è risultato più pronunciato per gli inibitori dei checkpoint del sistema immunitario, in particolare gli anti-PD-1/PD-L1, dove si è osservato un beneficio clinico in 8 pazienti su 11, tra quelli con NRAS mutato, contro 13 su 37, tra quelli con gene NRAS wild-type.

"Questa scoperta potrebbe avere implicazioni per i test molecolari e per le decisioni relative alla scelta del trattamento, oltre a fornire i primi indizi sul complesso rapporto tra genetica del tumore e risposta immunitaria" scrivono Johnson e i colleghi.

La presenza di mutazioni di NRAS è associata a una prognosi peggiore. Gli autori ipotizzano che un'espressione elevata di PD-1 potrebbe essere un fattore implicato sia nella prognosi più sfavorevole nei pazienti con NRAS mutato sia nella risposta migliore agli anti-PD-1 osservata.

Johnson i colleghi scrivono che sebbene il campione studiato fosse di piccole dimensioni, i risultati danno indicazioni interessanti e dovrebbero essere confermati in uno studio prospettico. "Questo studio evidenzia la necessità di trovare marcatori predittivi che possano aiutare a capire quali pazienti risponderanno alla terapia". Inoltre, scrivono i ricercatori, si spera che il lavoro porterà alla comprensione dei meccanismi biologici che spiegano perché le mutazioni di NRAS sono predittive della risposta all'immunoterapia.

D.B. Johnson, et al. Impact of NRAS Mutations for Patients with Advanced Melanoma Treated with Immune Therapies. *Cancer Immunol Res* 2015;3:288-295; doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0207.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]



## Aprepitant ok per la prevenzione di nausea e vomito da chemio anche nei bambini



03 aprile 2015

L'aggiunta di aprepitant a ondansetron ha ridotto efficacemente o prevenuto la nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia in pazienti pediatrici sottoposti a una chemioterapia moderatamente o altamente emetogena. Il dato emerge da uno studio di fase III randomizzato e in doppio cieco pubblicato di recente su *The Lancet Oncology*.

Aprepitant orale, un antagonista selettivo dei recettori della sostanza P/neurochinina-1 (NK1, uno dei mediatori, insieme alla serotonina e all'istamina, coinvolti nell'insorgenza del vomito indotto dalla chemioterapia), è spesso impiegato in combinazione con altri agenti antiemetici per aiutare a prevenire la nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia negli adulti. Tuttavia, spiegano gli autori nell'introduzione, finora la sicurezza e l'efficacia di questo regime nei bambini non erano state stabilite.

"Nausea e vomito sono complicanze comuni della chemioterapia e possono essere particolarmente dolorosi e debilitanti per i pazienti oncologici pediatrici" afferma in un comunicato stampa Stuart Green, uno dei ricercatori coinvolti nello studio, nonché vice presidente della ricerca clinica presso i Merck Research Laboratories.

"L'aggiunta di aprepitant a un regime standard per la prevenzione della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia si è tradotta in una significativa riduzione degli eventi emetici" aggiunge il ricercatore.

Per arrivare a questo risultato, Green e i colleghi hanno arruolato 302 pazienti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni, che dovevano sottoporsi a una chemioterapia moderatamente o altamente emetogena.

I ricercatori hanno assegnato in modo casuale 152 pazienti ad aprepitant (125 mg per quelli di età compresa tra 12 e 17 anni; 3 mg/kg fino a 125 mg per quelli di età compresa tra 6 mesi e meno di 12 anni), più ondansetron il giorno 1, seguiti da aprepitant (80 mg per i pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni; 2 mg/kg fino a 80 mg per quelli di età compresa tra 6 mesi e meno di 12 anni) nei giorni 2 e 3. Gli altri 150 pazienti sono stati trattati con un placebo più ondansetron il giorno 1 e poi con il solo placebo nei giorni 2 e 3. Inoltre, il protocollo permetteva l'aggiunta di desametasone.

Gli autori hanno stratificato i pazienti in base all'età, all'uso previsto di una chemioterapia associata a un alto rischio di emetogenicità e all'uso previsto di desametasone. I due bracci di trattamento erano ben bilanciati per quanto riguarda la prevalenza dei tumori più comuni, tra cui il sarcoma di Ewing, l'osteosarcoma, il neuroblastoma, la leucemia linfatica acuta e il rhabdomyosarcoma.

L'endpoint primario di efficacia era la risposta completa (definita come assenza di vomito e di conati di vomito, senza dover utilizzare farmaci di salvataggio nei primi 5 giorni dopo l'inizio della chemioterapia).

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con aprepitant rispetto al gruppo di controllo, sia nella fase acuta, cioè nelle prime 24 ore dopo l'inizio della chemio (66% contro 52%;  $P = 0,0135$ ) sia nella fase ritardata, cioè nei 4 giorni successivi (51% contro 26%;  $P < 0,0001$ ).

Inoltre, nel gruppo trattato con aprepitant è risultata superiore sia la percentuale di pazienti che non hanno avuto vomito nella fase acuta (71% contro 53%;  $P = 0,0023$ ) e in quella ritardata (55% contro 28%;  $P \leq 0,0001$ ) sia quella dei pazienti che non hanno fatto alcun uso di farmaci di salvataggio nella fase acuta (88% contro 77%) e in quella ritardata (72% contro 54%).

L'incidenza degli eventi avversi è apparsa confrontabile nei due gruppi ed è risultata complessivamente del 79% nel gruppo aprepitant contro 77% nel gruppo di controllo. Gli effetti avversi più comuni di qualsiasi grado sono risultati l'anemia, la neutropenia febbrile e la neutropenia.

I pazienti trattati con aprepitant hanno mostrato un'incidenza superiore di neutropenia febbrile di grado 3 o 4 (15% contro 14%), mentre in quelli del gruppo di controllo sono risultate più frequenti l'anemia (17% contro 9%) e la diminuzione della conta dei neutrofili (11% contro 7%).

Nella discussione, gli autori segnalano alcuni limiti del loro studio, tra cui non aver controllato l'uso dei farmaci di salvataggio e il fatto che lo studio non era progettato per valutare l'efficacia di aprepitant con regimi chemioterapici specifici.

"Nonostante la risposta assoluta osservata in questo studio sia inferiore rispetto ai dati storici ottenuti negli adulti, aprepitant rappresenta comunque un passo avanti clinicamente significativo nella popolazione di pazienti pediatrica e adolescenziale, in cui vi è la necessità di migliorare la prevenzione della nausea e del vomito" scrivono gli autori.

Tuttavia, avvertono i ricercatori, "anche se i dati attuali non suscitano alcuna preoccupazione specifica per la sicurezza, occorre seguire più a lungo i pazienti pediatrici trattati con regimi antiemetici a base di aprepitant".

H.J. Kang, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; doi:10.1016/S1470-2045(15)70061-6.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

05 APRILE 2015

## **Cancro. Ecco i 3 screening salva vita.** Come tenersi aggiornati sui test offerti dal Ssn per il tumore del seno, della cervice uterina e del colon retto. Il vademecum del ministero

*Il ministero della Salute ha realizzato un vero e proprio vademecum per donne e uomini per facilitare l'accesso ai tre test per la prevenzione dei tumori inseriti nei programmi di screening pubblici. Ecco cosa fare e quando. I test consigliati dalla mammografia all'Hpv. Ogni anno inviati 10 milioni di avvisi ed effettuati oltre 5 milioni di esami.*

In Italia, secondo le indicazioni del ministero della Salute, il Servizio sanitario nazionale fornisce gratuitamente accertamenti per la diagnosi precoce dei tumori all'interno di programmi di screening:

- tumore del seno
- tumore del collo (cervice) dell'utero
- tumore del colon-retto

**Se sei nell'età prevista dallo screening riceverai a casa una lettera d'invito.** Nella lettera troverai una presentazione del programma e la comunicazione di un appuntamento presso il centro screening di zona. Verrà indicato cosa dovrai fare e come. La lettera conterrà anche un'informativa e un allegato da firmare in merito al trattamento dei dati personali e sensibili.

**Ogni anno più di 10 milioni di inviti e oltre 5 milioni di esami.** La diagnosi precoce in campo oncologico può essere frutto del caso, quando, per esempio, il tumore viene scoperto grazie a un esame effettuato per altri motivi e non con lo scopo specifico di cercare un cancro. Molto più spesso, però, il merito della scoperta precoce di alcuni tra i tumori più diffusi deve essere attribuito a programmi di screening appositamente studiati.

In Italia i programmi di screening per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon retto sono sempre più estesi sul territorio nazionale e la partecipazione della popolazione è sempre più elevata, anche grazie agli indirizzi normativi ministeriali. Sono state più di 10 milioni le donne invitate nel 2013 e più della metà hanno aderito agli screening.

**Lo screening è gratuito e non occorre la richiesta del medico.** Per effettuare lo screening non serve l'impegnativa del medico, perché non è necessario pagare il ticket. Basta portare con te la lettera d'invito oltre alla tessera sanitaria con banda magnetica e seguire le indicazioni contenute nella lettera, compresi gli accorgimenti da adottare prima di effettuare il test. Potrai richiedere un giustificativo per l'assenza dal lavoro.

L'esame di screening non è obbligatorio. Noi però ti consigliamo di farlo perché l'esperienza scientifica dice che è un esame molto efficace. Parlane con il tuo medico, che saprà consigliarti.

La risposta ti verrà spedita a casa.

**Quando effettui lo screening porta sempre con te gli esami precedenti.** E' sempre consigliabile portare in visione la documentazione sanitaria di eventuali esami effettuati in precedenza (Pap-test, colposcopie o mammografie) o trattamenti effettuati anche fuori dal programma di screening. Il confronto è utilissimo per poter svelare un minimo cambiamento della situazione precedente.

**In caso di esito dubbio o positivo la Asl ti contatterà direttamente.** Se non risulta nulla di sospetto all'esame di screening, nel giro di poche settimane riceverai la comunicazione dell'esito attraverso una lettera a domicilio.

Qualora l'esito dell'esame sia dubbio o evidenzii alterazioni cellulari, non necessariamente di origine tumorale, verrai contattata telefonicamente per concordare gli ulteriori accertamenti.

**Se non ricevi la lettera di invito, informati presso la Asl e il tuo medico.** Se non hai ricevuto mai un invito dalla ASL o non hai aderito al programma, puoi telefonare alla tua ASL per chiedere un appuntamento o chiedere consigli al medico di famiglia.

Il medico svolge un ruolo fondamentale nei programmi di screening, in particolare nella selezione delle persone da invitare, nell'informazione attiva nei confronti della popolazione, soprattutto quella che non aderisce all'invito e delle persone risultate positive al test o richiamate per un approfondimento. E' importante anche nel supporto psicologico in tutte le fasi del programma.

**Sì, lo screening va fatto quando non hai sintomi.** E' importante effettuare lo screening proprio quando non hai né segni né sintomi di tumore. Le cellule alterate, infatti, non danno sintomatologia, soprattutto nelle fasi iniziali, ma possono in alcuni anni crescere fino a trasformarsi in un tumore.

Sottoponendoti allo screening puoi fare una diagnosi precoce.

Quando i sintomi sono evidenti la malattia può essere ormai in una fase avanzata.

Se in attesa del successivo test di screening si verifica qualcosa di insolito (per esempio, perdite vaginali di sangue al di fuori del periodo mestruale, sangue nelle feci o altro) parlane con il medico o col tuo ginecologo.

**Anche se sei straniera puoi aderire ai programmi di screening.** Il Servizio sanitario nazionale promuove e raccomanda a tutte le donne, italiane e straniere, gli accertamenti per la prevenzione e la diagnosi dei tumori femminili.

Per aderire ai programmi di screening devi essere in possesso della tessera sanitaria, richiesta alla Asl di competenza per il tuo luogo di residenza o di effettiva dimora.

### **Tumore del seno, mammografia a partire dai 50 anni ogni 2 anni**

***I programmi di screening per la prevenzione del tumore al seno coinvolgono le donne di età compresa tra 50 e 69 anni.*** Secondo i dati dell'Osservatorio screening 2009-2013 è aumentato il numero delle donne italiane invitate a effettuare una mammografia nel biennio 2011-2012 rispetto al precedente, passando da circa 5.000.000 a quasi 5.300.000. L'adesione all'invito resta sostanzialmente invariata rispetto al 2012, con un valore intorno al 57%.

La mammografia è l'esame radiologico del seno che permette di individuare il tumore in una fase molto precoce, in quanto consente di identificare noduli di piccole dimensioni (inferiori a 1 cm), non ancora percepibili al tatto. Se il tumore è piccolo, aumentano le possibilità di guarigione e l'intervento chirurgico è conservativo (molto ridotto).

L'80-90% delle donne con un tumore di piccole dimensioni e senza linfonodi colpiti può guarire definitivamente.

***La mammografia si esegue ogni 2 anni.*** In alcune Regioni si sta sperimentando l'efficacia in una fascia di età più ampia, quella compresa tra i 45 e i 74 anni (con una periodicità annuale nelle donne sotto ai 50 anni).

Alcune donne trovano dolorosa (soprattutto in fase premenstruale per via della maggiore tensione mammaria) la compressione delle mammelle tra le due piastre dell'apparecchiatura per la mammografia, ma il disagio dura solo il breve tempo necessario per l'esame.

Secondo l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (Iarc), partecipare allo screening organizzato su invito attivo (mammografia biennale nelle donne di 50-69 anni) riduce del 35% la probabilità di morire per cancro della mammella.

### **Tumore del collo dell'utero, Pap-test o test HPV dai 25 ai 65 anni**

I test di screening per i tumori del collo dell'utero (cervice uterina) servono sia a ridurre la mortalità per



tumore sia a diminuire l'incidenza della neoplasia invasiva, grazie alla capacità di identificare sia le lesioni tumorali molto precoci che quelle pretumorali. Sono diretti a donne di età compresa tra 25 e 65 anni.

### ***I test di screening usati***

**Pap-test** - è un esame semplice e non doloroso, che si esegue prelevando con una spatola e uno spazzolino del materiale presente sul collo dell'utero, che viene "strisciato" e fissato su un vetrino e quindi analizzato in laboratorio. Con il Pap-test si possono evidenziare lesioni pre-tumorali e/o tumorali del collo dell'utero anche molto piccole, che possono essere presenti in assenza di sintomi. Di solito sono curabili con interventi ambulatoriali. Lo screening prevede l'effettuazione del test ogni 3 anni.

**Test HPV** - si effettua in maniera simile al Pap-test. Il materiale prelevato però non è letto al microscopio, come nel Pap-test, ma sottoposto a un esame di laboratorio per la ricerca del virus. Il test HPV si può fare come test di screening, al posto del Pap-test. In questo caso, se il test HPV è positivo il Pap-test diventa un esame di completamento che viene chiamato test di triage.

### ***Perché fare il test HPV al posto del Pap-test?***

Lo screening con il test HPV al posto del Pap-test si può fare perché molti studi hanno dimostrato che il test HPV trova più lesioni del collo dell'utero di quelle che trova il Pap-test ed è quindi più protettivo. Inoltre, il test HPV trova queste lesioni più precocemente, e quindi deve essere ripetuto ogni 5 anni invece che ogni 3 anni come il Pap-test.

Il test HPV è raccomandato dopo i 30-35 anni perché nelle donne più giovani le infezioni da HPV sono molto frequenti, ma nella maggior parte dei casi regrediscono spontaneamente.

Lo screening con HPV nelle donne sotto i 30-35 anni porta a trovare, e quindi a trattare, delle lesioni che sarebbero regredite spontaneamente.

### **Tumore del colon-retto, SOF a partire dai 50 anni ogni 2 anni, per lei e per lui**

Nel 2013 le persone invitate allo screening per il tumore del colon-retto sono state più di 4milioni e 300mila, con un'adesione del 44%. Le persone che effettivamente si sono sottoposte allo screening sono progressivamente aumentate fino ai 3milioni e 500mila nel 2011-12 (I programmi di screening in Italia - dati 2009-2013).

Per lo screening del tumore del colon-retto sono impiegati due tipi di test:

- la ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF)
- la rettosigmoidoscopia.

***L'esecuzione periodica di questi esami può salvare molte vite.*** Il test di screening utilizzato dalla quasi totalità dei programmi di screening è il test SOF, eseguito ogni 2 anni nelle persone tra i 50 e i 69 anni.

L'esame, estremamente semplice, consiste nella raccolta di un piccolo campione di feci e nella ricerca di tracce di sangue non visibili a occhio nudo. Le eventuali tracce di sangue sono infatti un indizio della presenza di lesioni che possono, in futuro, degenerare in forme tumorali maligne.

Una piccola parte dei programmi di screening attivi in Italia utilizza, al posto della ricerca del sangue occulto, la rettosigmoidoscopia, che consiste nella visualizzazione diretta, tramite una sottile sonda, dell'ultima parte dell'intestino, dove si sviluppa il 70% dei tumori.

*Fonte: Ministero della Salute*



## AL CNAO DI PAVIA UN SUPER-RAGGIO CONTRO I TUMORI

Fasci di protoni e ioni carbonio per disintegrare quelli resistenti alla radioterapia. Nella struttura lombarda, visitata a marzo dal ministro [Lorenzin](#), sono stati trattati 500 pazienti dal 2011, ma l'obiettivo è arrivare a mille l'anno

▀ **Sabrina Valletta**  
AboutPharma and Medical Devices  
svalletta@aboutpharma.com

Una struttura in grado di curare i tumori più aggressivi, resistenti alla radioterapia e non operabili, grazie a fasci di particelle subatomiche – protoni e ioni carbonio – prodotti da un acceleratore simile a quello del Cern di Ginevra, che si trasformano in un super-raggio ad alta precisione in grado di colpire esclusivamente il bersaglio, lasciando intatti i tessuti sani. Parliamo del Centro nazionale di adroterapia oncologica (Cnao) di Pavia, uno dei 4 al mondo e l'unico in Italia di questo tipo, dove sono stati trattati dal 2011 circa 500 pazienti oncologici che

non avevano altra possibilità di cura.

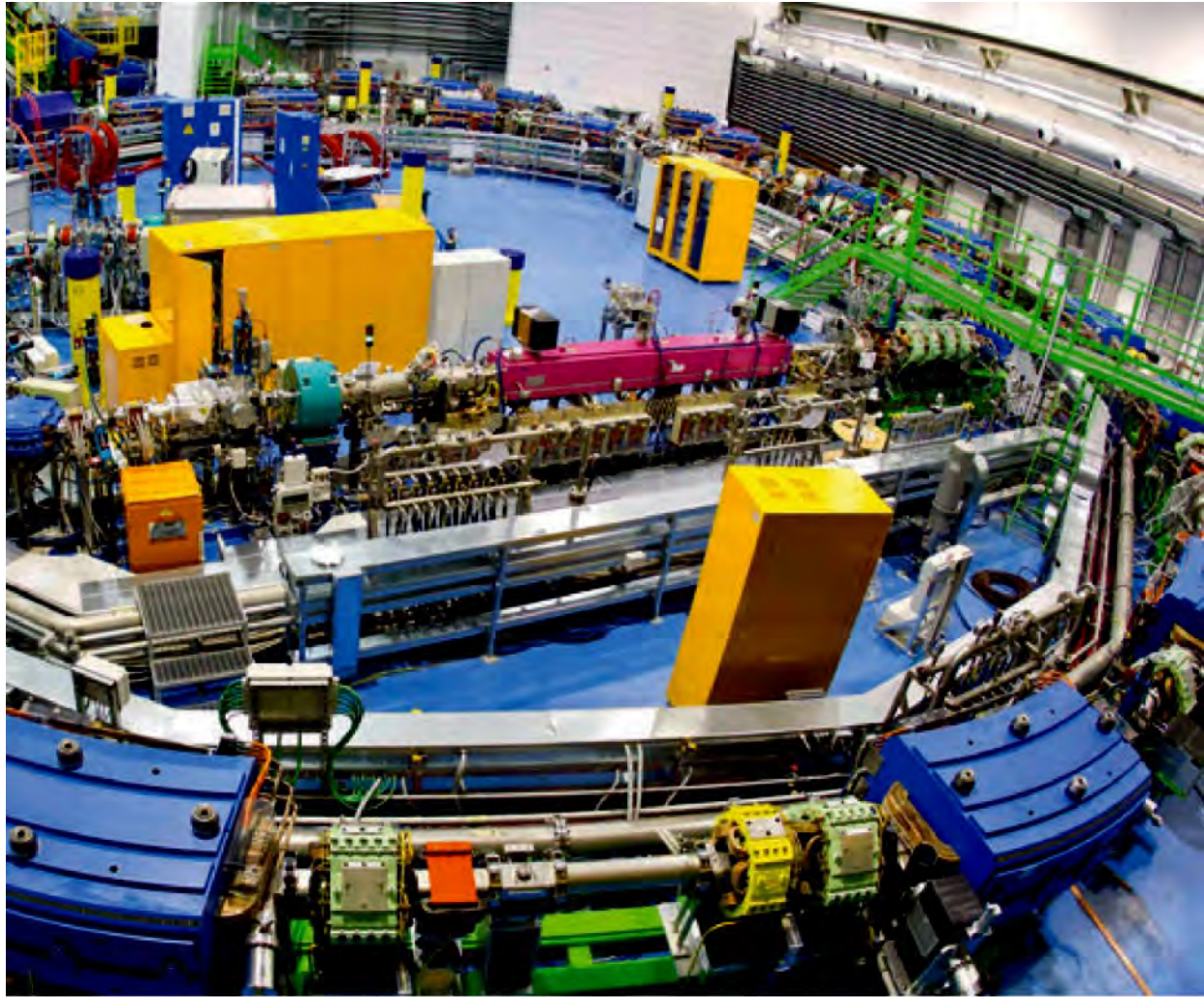
Il Cnao è stato visitato a marzo dal ministro della Salute, [Beatrice Lorenzin](#), la quale durante il tour nella struttura ha incontrato i medici e i tecnici e ha conosciuto un gruppo di pazienti che sono stati curati in questo centro. "Come ministero abbiamo deciso di sostenere questa struttura prima di tutto sbloccando i 30 milioni di euro di fondi necessari per garantire il futuro delle cure di adroterapia oncologica ai pazienti che arrivano da tutta Italia e anche dall'estero. Inoltre, le terapie del Cnao sono state inserite nei Lea, i Livelli essenziali di assistenza,

attualmente in discussione in Parlamento (traguardo previsto a giugno)". Ma il Cnao – continua il ministro – va sostenuto anche facendolo conoscere di più in Italia e nel mondo, attraverso il collegamento con le strutture di eccellenza".

In Italia sono circa 3.000 i pazienti che hanno bisogno di queste cure ma, in attesa che l'adroterapia sia inserita definitivamente nei Lea, vi sono grandi difficoltà ad accedere alle cure: le terapie del Cnao sono riconosciute gratuitamente, all'interno del Servizio sanitario nazionale, solo dalla Lombardia e dall'Emilia Romagna. I pazienti delle altre parti d'I-







talia, per accedere ai trattamenti, devono chiedere autorizzazione alle loro Asl con lunghe attese burocratiche. E in alcuni casi le richieste vengono rigettate.

“Dal 2011 il nostro Centro ha trattato con l’adroterapia circa 500 pazienti oncologici, ma potrebbe accogliere fino a 1.000 pazienti all’anno – precisa il presidente del Cnao, Erminio Borloni – È importante quindi che questa terapia sia inserita nei Lea e messa a disposizione di tutte le persone che ne hanno bisogno. Per questo chiediamo il sostegno del [ministero della Salute](#) e delle istituzioni per crescere, andare a regime e liberarci

dai vincoli che oggi limitano l’azione del centro”. Borloni aggiunge che “grazie alla nostra tecnologia, che ha già ottenuto la marchiatura Ce e ha superato ogni test di sicurezza richiesto dal [ministero della Salute](#), siamo già pronti per partire con nuove terapie. Attendiamo solo l’autorizzazione dell’Istituto superiore di sanità (Iss)”.

Oggi al Cnao si curano 23 tipi di tumore, che non hanno altra possibile terapia, tra cui le forme più aggressive di tumori come quello al pancreas, al fegato, alla prostata e i tumori ossei. Ad annunciare l’avvio di nuove applicazioni di questa

innovativa terapia è il direttore scientifico del Cnao, Roberto Orecchia: “Con l’adroterapia – spiega – riusciamo a distruggere i tumori resistenti alla radioterapia e impossibili da operare, grazie a fasci di particelle subatomiche che colpiscono i tessuti malati in modo mirato, preservando quelli sani e riducendo così in modo considerevole gli effetti collaterali. Entro il 2015 introdurremo nuove terapie per i melanomi oculari, i tumori al polmone e i tumori pediatrici, in particolare quelli ossei e i tumori di grandi dimensioni che colpiscono l’addome”. L’efficacia dell’adroterapia nella cura dei





### Come funziona l'acceleratore

Il trattamento dei tumori tramite adroterapia presuppone l'utilizzo di un complesso acceleratore di particelle, detto sincrotrone, la cui funzione consiste nello scomporre gli atomi e nel creare fasci di particelle subatomiche, dette "adroni", da indirizzare sulle cellule del tumore per distruggerle. Il sincrotrone del Cnao, che è collocato in un bunker di 1.600 metri quadrati nel cuore della sede del centro a Pavia, ha la forma di un anello di 25 metri di diametro e 80 metri di circonferenza. I fasci di particelle sono sottoposti ad accelerazione nel tubo circolare del sincrotrone fino alla velocità di 30.000 chilometri in mezzo secondo e sono inviati nelle sale di trattamento. Il trattamento avviene nelle tre sale del Cnao dove sono posizionati i lettini dei pazienti e dove sono indirizzati i fasci generati dal sincrotrone. In queste sale i medici e i tecnici del Cnao, dopo gli esami preparatori condotti con Tac, risonanza magnetica e Pet, definiscono per ciascuna persona la corretta posizione sul lettino, che deve essere riproducibile per ogni seduta di trattamento ed è studiata per consentire la maggior precisione possibile del raggio. Ciascuna seduta nel suo complesso ha una durata di circa 30 minuti. Un ciclo completo può durare, a seconda dei casi, da 1 a 6 settimane con una seduta al giorno 4/5 giorni a settimana. Le radiazioni dell'adroterapia non sono dolorose e non sono percepite dai pazienti.

tumori trova riscontro nella letteratura scientifica internazionale. Una ricerca pubblicata a febbraio su *Lancet Oncology* ha preso in esame 8.000 pazienti trattati con adroterapia al National Institute of Radiological Sciences (Nirs) di Chiba in Giappone. Ebbene, è emerso che l'adroterapia ha consentito di ottenere risultati clinici superiori, rispetto alle altre terapie come la radioterapia ai raggi X, in termini di sopravvivenza dei pazienti e di efficacia nella distruzione delle cellule tumorali e nel contrasto allo sviluppo di molti tumori. In particolare, la sopravvivenza dei pazienti con forme

avanzate di tumore al pancreas, trattati con adroterapia, è stata doppia rispetto ai migliori risultati ottenuti con la tradizionale radioterapia.

Per il tumore alla prostata ad alto rischio, l'adroterapia è risultata efficace nell'80% dei casi, meglio di ogni altro metodo di cura disponibile. Dallo studio è inoltre emerso che l'adroterapia è il miglior trattamento possibile per i sarcomi ossei, rendendo possibile, ad esempio, una sopravvivenza dell'86% a 5 anni dalla diagnosi per i pazienti colpiti da cordoma del sacro, malattia ad altissima mortalità e considerata incurabile. Per diverse neoplasie del

distretto testa-collo, come gli adenocarcinomi, il trattamento con adroterapia è stato efficace nell'80% dei casi, mentre, per alcune forme di tumore al polmone, i risultati sono migliori rispetto alla radioterapia, con efficacia nell'84% dei casi e con effetti collaterali molto meno marcati. ▲

#### Parole chiave

Tumori, cancro, adroterapia, radioterapia, pazienti oncologici

#### Aziende/Istituzioni

Centro nazionale di adroterapia oncologica (Cnao) di Pavia, [Ministero della Salute](#), Regione Lombardia, Iss, Nirs

# Farmaci, la sfida dei biosimilari

**Federico Mereta**

Risparmiare offrendo l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biotecnologici, per aprire la possibilità di cura ad un numero più elevato di pazienti a parità di risorse. E' questa la sfida dei biosimilari, in pratica i medicinali copia dei farmaci più moderni, che si fa ancor più importante per l'Italia alla luce della disponibilità del primo anticorpo monoclonale, impiegabile per i malati che soffrono di artrite reumatoide e spondilite anchilosante, di malattie intestinali infiammatorie croniche, come la colite ulcerosa o la malattia di Crohn, di psoriasi e di problemi articolari legati ad essa.

## L'impatto

Il suo nome è infliximab: il farmaco è stato al centro di un convegno tenutosi a Bergamo, che ha permesso di fare il punto sull'impatto che l'impiego di queste 'copie' del medicinale originatore possono avere sui pazienti e sui conti del sistema sanitario. Ad oggi, infatti, molti italiani che soffrono di queste patologie hanno difficoltà ad accedere a medicinali così costosi, che peraltro hanno rivoluzionato le possibilità di cure nei casi più gravi di patologia, andando ad agire sui meccanismi specifici che favoriscono e mantengono l'infiammazione cronica. Secondo

**3**  
milioni di euro è il risparmio che si potrebbe ottenere con l'uso dell'infliximab

quanto emerge da uno studio condotto da Carlo Lucioni in Italia, oggi sarebbero circa 10.900 i pazienti affetti da queste patologie trattati con il farmaco biotecnologico. Ipotizzando che il 5 per cento dei pazienti già in cura con infliximab 'originatore' e che la metà dei nuovi malati che potrebbero

beneficiare del trattamento possano impiegare il farmaco biosimilare, che ha un costo inferiore del 25 per cento, nel corso di un anno si potrebbe ottenere un risparmio di circa 3 milioni di euro. Ovviamente questo offre la possibilità di curare molte più persone con queste terapie innovative. Nel futuro, poi, la disponibilità economica potrebbe crescere ulteriormente. Oltre al

**25**  
per cento di riduzione dei costi utilizzando un farmaco biosimilare

**10**  
mila pazienti affetti da patologie autoimmuni trattati con farmaci biotecnologici

dato economico, tuttavia, i malati chiedono giustamente anche la certezza che i biosimilari siano davvero sovrapponibili al farmaco biotecnologico originale. Si tratta infatti di medicinali 'simili ma non identici' all'originatore.





## MEDICINA

Le nuove versioni di medicinali già esistenti, prodotti grazie alle biotecnologie e dal costo più contenuto, consentono di curare a parità di risorse un numero maggiore di pazienti

1

### «Meno carichi per il sistema sanitario»

«L'entrata in scena dei farmaci biotecnologici, come infliximab, ha cambiato la qualità di vita di molti malati reumatici – afferma Carlo Salvarani, Direttore Struttura Complessa di Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Azienda Ospedaliera-IRCCS di Reggio Emilia – Oggi, la disponibilità dei primi biosimilari di anticorpi monoclonali consentirà sicuramente un'importante riduzione dei costi a carico del sistema sanitario e, di conseguenza, potrebbe anche favorire un maggiore impiego di terapie biotech nei pazienti affetti da malattie reumatiche infiammatorie auto-immuni».

2

### «Riducono gli interventi chirurgici»

«L'avvento delle terapie biologiche ha fatto realmente la differenza anche nell'ambito delle malattie infiammatorie croniche intestinali – illustra Paolo Gionchetti professore associato di medicina interna, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche ospedale S.Orsola Malpighi, Università degli studi di Bologna – modificando la prognosi di condizioni invalidanti come colite ulcerosa e malattia di Crohn. Questi farmaci permettono di trattare i sintomi di queste patologie e di intervenire sulla loro progressione, con conseguente riduzione di ospedalizzazioni e ricorsi alla chirurgia e un impatto positivo sulla qualità di vita dei malati».

3

### Il ruolo dell'ingegneria genetica

I farmaci biotecnologici sono ottenuti con la tecnologia del Dna ricombinante. Si impiegano microrganismi modificati con l'ingegneria genetica, in modo tale da ottenere sostanze che normalmente non possono essere sintetizzate. Si tratta cioè di proteine originate da linee cellulari geneticamente modificate, in grado di 'ottenere' la proteina che, una volta purificata, può essere utilizzata per la cura



## «La qualità, la sicurezza e l'efficacia sono garantite»

«Il biosimilare è sviluppato in modo da risultare sovrapponibile in termini di qualità, sicurezza, efficacia e immunogenicità al prodotto biotecnologico già autorizzato, il medicinale di riferimento – spiega Armando Genazzani (nella foto), professore di Farmacologia presso l'Università del Piemonte Orientale A. Avogadro. «Tra i principi attivi possono esservi differenze minime, ma una certa variabilità strutturale è intrinseca ai complessi processi produttivi che impiegano cellule viventi: la si osserva anche tra lotti differenti di uno stesso farmaco originatore. Un biosimilare viene approvato solo se tali variazioni non ne influenzano qualità, sicurezza ed efficacia». I farmaci biotecnologici sono ottenuti con la tecnologia del Dna ricombinante. Si impiegano microrganismi modificati con l'ingegneria genetica, in modo tale da ottenere sostanze che normalmente non possono essere sintetizzate. Si tratta cioè di proteine originate da linee cellulari geneticamente modificate. «L'entrata in scena dei farmaci biotecnologici, come infliximab, ha cambiato la qualità di vita di molti malati reumatici. La disponibilità dei primi biosimilari di anticorpi monoclonali consentirà sicuramente un'importante riduzione dei costi a carico del sistema sanitario – spiega Genazzani – potrebbe anche favorire un maggiore impiego di terapie biotech nei pazienti affetti da malattie reumatiche infiammatorie auto-immuni».



## L'importanza dei test preclinici

Agenzia Europea del Farmaco, prima di dare il via libera ad un biosimilare, richiede sempre un esercizio di 'comparabilità', per mostrare la sovrapponibilità chimico-fisica e biologica, pre-clinica (studi di farmacocinetica e farmacodinamica in vitro e in vivo) e clinica (studi sull'uomo) del biosimilare rispetto al medicinale di riferimento. Il biosimilare di infliximab, ad esempio, è stato sottoposto a 54 test e studi pre-clinici e a due studi clinici.

Siamo 20esimi per progetti approvati: contribuiamo ai fondi Ue per il 13% ma recuperiamo l'8%

# Ricerca, così l'Italia regala 2 miliardi ai partner Ue

## Dal 2007 abbiamo perso 300 milioni all'anno

■ L'Italia dal 2007 ha regalato 300 milioni l'anno agli altri Paesi Ue nella ricerca. La colpa? Troppi progetti bocciati: dei 41,5 miliardi Ue del VII programma quadro, cui l'Italia contribuisce per il 13%, abbiamo conquistato l'8,3%.

Marzio Bartoloni ▶ pagina 2

## Così l'Italia finanzia la ricerca degli altri

Nella Ue siamo ventesimi per progetti approvati: regalati almeno due miliardi ai partner europei

### Fondi europei 2007-2013

Conquistati solo 3,5 miliardi sui 41,5 messi sul piatto da Bruxelles, appena l'8,3% del totale

### La classifica di atenei e istituti

Tra le prime 50 università solo due italiane  
Meglio i centri di ricerca con il Cnr al 5° posto

#### PERSI 300 MILIONI ALL'ANNO

Nella passata programmazione «regalati» almeno 300 milioni all'anno agli altri Paesi europei  
Colpa delle troppe proposte bocciate tra le tante presentate

Marzio Bartoloni

■ L'Italia dal 2007 ha regalato almeno 300 milioni all'anno agli altri Paesi europei per fare ricerca al posto nostro. Offrendo così ai nostri vicini occasioni di crescita e più competitività. E dall'anno scorso questa cifra rischia di raddoppiare. La colpa è delle nostre performance nella conquista dei fondi europei per la ricerca: troppi progetti bocciati rispetto a tanti che ne presentiamo e così sui 41,5 miliardi, che sono stati messi sul piatto in 7 anni da Bruxelles con il VII programma quadro e finanziati anche con le nostre casse, il nostro Paese ha conquistato 3,457 miliardi, l'8,3% di tutta la torta. Poco se consideriamo che l'Italia contribuisce al bilancio Ue con una quota superiore al 13% dei fondi complessivi (siamo i terzi finanziatori assoluti). All'appello mancano dunque almeno 2 di miliardi. Fondi che hanno speso in progetti di R&S gli altri Paesi: a cominciare dalla Germania che di miliardi ne ha conquistati il doppio rispetto a noi (6,96), seguita dall'Inghilterra (5,9 miliardi)



edallaFrancia(4,6).C'èpoil'Olanda che ha conquistato 3,1 miliardi, il 7,5% dei fondi del piano settennale della ricerca, a fronte di un contributo del 3,3 per cento.

Un trend negativo, quello dell'Italia, che si conferma anche nei primi dati del nuovissimo piano della ricerca Horizon 2020 che di miliardi in palio ne mette il doppio, ben 80 in 6 anni. Dei 2.400 progetti finanziati nel 2014 da Bruxelles con 3,67 miliardi l'Italia ne coordina circa 200 per 289 milioni, il 7,8% dei fondi stanziati finora. Fanno molto meglio di noi la solita Germania (852 milioni), l'Inghilterra (526 milioni), la Francia (345 milioni) e anche la Spagna (326 milioni) che nel VII programma quadro è poco dietro di noi (con 2,9 miliardi) pur contribuendo al bilancio Ue molto meno dell'Italia. Insomma con i nostri soldi stiamo continuando a pagare, almeno in parte, ricercatori, atenei e imprese degli altri Paesi. Una beffa per chi come noi vede spesso fuggire i cervelli migliori.

A dirlo sono i dati definitivi pubblicati nei giorni scorsi dalla Commissione Ue sul VII programma e dai primi su Horizon 2020: siamo terzi tra i 28 dell'Ue per numero di

progetti presentati (34.536) e richieste di finanziamento (22,9 miliardi). Ma la stragrande maggioranza di questi viene bocciata: solo poco più di 6 mila hanno avuto il disco verde di Bruxelles per 3,4 miliardi di fondi concessi. Il nostro tasso di successo sui progetti è del 18,3% (la media Ue è del 20,5%, in Germania è il 24,1%): in pratica siamo ventesiimi nella capacità di vincere i fondi europei nella ricerca. E le ragioni sono diverse: dopo tanti anni di tagli e sottofinanziamento per centri di ricerca, atenei e incentivi alle imprese siamo diventati sì meno competitivi. Ma siamo anche incapaci di fare rete. E le nostre poche eccellenze non riescono a fare abbastanza da traino. Lo dimostrano le classifiche Ue sui top 50 nella conquista dei fondi. In quella delle università - dominata da 14 atenei inglesi - compaiono solo due italiane: Politecnico di Milano al 35° posto (con 248 progetti e 85 milioni) e Almamater di Bologna al 37° posto (con 244 progetti e 80 milioni). Nel ranking dei centri di ricerca andiamo un po' meglio con il Cnr che conquista un onorevole piazzamento sotto il podio (5° posto con 693 progetti e

ben 231 milioni di finanziamenti), seguito da Centro ricerche Fiat (19°), Enea (25°), Iit di Genova (41°), Apre (43°) e Infn (48°). Tra le top 50 imprese si segnalano D'Apollonia spa, Stmicroelectronics, Selex, Telecom e Alenia aermacchi. Ma tra le prime 25 Pmi per numero di progetti non c'è neanche un'italiana, noi che siamo il Paese delle medie e piccole aziende. «L'Italia è in generale ritardo tra i paesi leader in termini di risorse complessive in grado di attrarre», avverte Enrico Wolleb che collabora con la Dg ricerca della Commissione Ue ed è direttore di Ismeri Europa che con la banca dati «Red» monitora i programmi Ue. «Non occupiamo mai posizioni di vertice - aggiunge -, abbiamo performance discrete solo nei trasporti ed energia in cui siamo il secondo paese dopo la Germania». A livello nazionale - secondo le elaborazioni di «Red» - tra le regioni leader nella ricerca Ue spiccano Lombardia (per manifattura avanzata, scienze della vita, Ict, ambiente e agroalimentare), Piemonte (trasporti), Lazio (aerospazio ed energia), Emilia-Romagna (agroalimentare) e Toscana (scienze della vita e Ict).

© RIPRODUZIONE RISERVATA

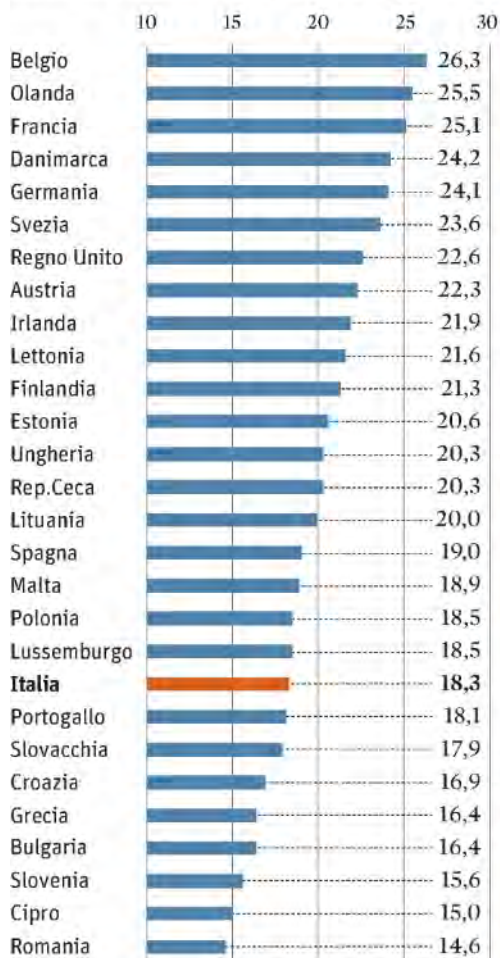




NOTE GLI ALTRI

## Fondi Ue per la ricerca, il ritardo dell'Italia

Tasso di successo dei progetti presentati sui fondi Ue e, affianco, posizione nella top 50 dei proponenti



Fonte: Commissione Ue

### ENTI DI RICERCA

Posizione	Ente	Paese
1	Centre National de la Recherche Scientifique	Fr
2	Fraunhofer-Gesellschaft	De
3	Commissariat a l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives	Fr
4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones cientificas	Es
5	<b>Consiglio Nazionale delle Ricerche</b>	<b>It</b>
19	<b>Centro Ricerche Fiat Scpa</b>	<b>It</b>
25	<b>Agenzia Nazionale per le Nuove Tecnologie , l'Energia e lo Sviluppo Economico Sostenibile</b>	<b>It</b>
41	<b>Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia</b>	<b>It</b>
43	<b>Agenzia per la Promozione della Ricerca Europea</b>	<b>It</b>
48	<b>Istituto Nazionale di Fisica Nucleare</b>	<b>It</b>

### UNIVERSITÀ

Posizione	Ente	Paese
1	The University of Cambridge	Uk
2	The University of Oxford	Uk
3	Imperial College of Science, Technology and Medicine	Uk
4	University College London	Uk
5	Eidgenoessische Technische Hochschule Zuerich	Ch
6	Katholieke Universiteit Leuven	Be
7	École Polytechnique Federale de Lausanne	Ch
8	Danmarks Tekniske Universitet	Dk
35	<b>Politecnico di Milano</b>	<b>It</b>
37	<b>Alma Mater Studiorum-Università di Bologna</b>	<b>It</b>

### IMPRESE

Posizione	Ente	Paese
1	Atos Spain Sa	Es
2	Siemens Aktiengesellschaft	De
3	Thales Communications & Security Sas	Fr
4	<b>D'Appolonia Spa</b>	<b>It</b>
5	Telefonica Investigacion y Desarrollo Sa	Es
6	<b>StMicroelectronics Srl</b>	<b>It</b>
10	<b>Selex Es Spa</b>	<b>It</b>
18	<b>Engineering-Ingegneria Informatica Spa</b>	<b>It</b>
21	<b>Telecom Italia Spa</b>	<b>It</b>
28	<b>Alenia Aermacchi Spa</b>	<b>It</b>

## Appelli per una moratoria Manipolare la vita? Forse la scienza inizia a ripensarci

ASSUNTINA MORRESI

Sono tre gli appelli recenti di autorevoli scienziati per una moratoria sugli esperimenti di manipolazione genetica di gameti ed embrioni umani. Esprimono tutti forti preoccupazioni per l'uso di una particolare tecnica – il «gene editing», una sorta di chirurgia genetica – per modificare ovociti, spermatozoi ed embrioni umani.

A PAGINA 3

ALLARME TRA I RICERCATORI PER L'USO IMPROPRIO DELLA GENETICA

# Manipolare la vita umana? La scienza (forse) ci ripensa

## Primi appelli per fermare i test sulle cellule riproduttive

**Su riviste scientifiche internazionali le voci preoccupate di chi teme che una tecnica molto promettente come la "chirurgia dei geni" venga usata per alterare il patrimonio ereditario: si mettono le mani sui gameti progettando bambini con caratteristiche selezionate. Una deriva potenzialmente incontrollabile**

di Assuntina Morresi

**S**ono tre gli appelli recenti di autorevoli scienziati per una moratoria sugli esperimenti di manipolazione genetica di gameti ed embrioni umani. Pubblicati sulle riviste *Nature* e *Science* i primi due, e formulato dalla International Society for Stem Cell Research il terzo, pur con differenze nei toni, esprimono tutti forti preoccupazioni per l'uso di una particolare tecnica – il *gene editing*, una sorta di "chirurgia genetica" – per modificare ovociti, spermatozoi ed embrioni umani. Come ha già scritto *Avenire*, si tratta di una manipolazione genetica molto promettente per alcune patologie incurabili, che però è stata messa a punto per cellule somatiche, cioè tutte le cellule del corpo umano tranne quelle riproduttive. Di conseguenza, le modifiche introdotte adesso nelle persone malate

non vengono trasmesse alle generazioni successive, cosa che invece accadrebbe se a essere manipolati fossero spermatozoi, ovociti o embrioni.

Allo stato attuale dei fatti non è possibile prevedere le conseguenze sui bambini nati a seguito di queste modifiche. Gli esiti potrebbero essere devastanti, e oltre al danno incommensurabile per le persone direttamente coinvolte sarebbe screditata una tecnica che potrebbe invece portare benefici enormi, se applicata negli altri tipi di cellule.

**L'**allarme è stato lanciato all'inizio di marzo da una lunga inchiesta della *Mit Technology Review*, di Antonio Regalado: ha visitato laboratori e intervistato scienziati, a partire da George Church, della Harvard Medical School, dove è docente di Genetica. Church ha firmato l'appello su *Science*. Nel laboratorio di Church lavora Luhan Yang, uno studioso cinese che ha avuto un ruolo importante nella messa a punto di una variante del *gene editing* (con una sigla impronunciabile, Crispr-Cas9), per ora applicata sul Dna di maiali e mucche. È proprio Yang a rivelare che nel laboratorio di Harvard è in corso una ricerca per stabilire come la stessa





tecnica possa essere applicata a gameti umani. Secondo Yang sarebbe proprio questa – una tecnica per alterare l'ereditarietà – la grande conquista del nostro tempo, equivalente a quella delle vaccinazioni del secolo scorso.

Attualmente la possibilità di introdurre modifiche ereditabili nel Dna umano è vietata in molti Paesi, condannata da società scientifiche e da convenzioni internazionali, come quella di Oviedo. Ma sono dichiarazioni fatte quando ancora non era possibile alcuna modifica genetica delle cellule riproduttive, mentre adesso questa possibilità c'è, ed è relativamente accessibile. Diversi laboratori al mondo sono già all'opera in questo campo: a Boston, in Cina e in Gran Bretagna. A Cambridge c'è un'azienda che se ne occupa, con un nome molto evocativo: «OvaScience» – ricorda le Uova Fatali di Bulgakov – fondata quattro anni fa.

**A**lcuni intervistati hanno ammesso che esperimenti di questo tipo sono già stati condotti in Cina, e che risultati su embrioni umani manipolati geneticamente sono all'attenzione di riviste scientifiche.

D'altra parte già adesso al McGovern Institute for Brain Research del Mit (Massachusetts Institute of Technology) si sta studiando come modificare in alcune scimmie un gene coinvolto nell'autismo.

Allo stato attuale la tecnica ha un'efficacia scarsa, perché il "taglio" del Dna non sempre avviene nelle posizioni desiderate, portando quindi a modifiche genetiche imprevedibili.

Ma l'interesse è enorme. Lo scorso 17 dicembre a Manhattan, al Benjamin Hotel, si è svolta una presentazione di OvaScience destinata agli investitori del settore: la compagnia vuole aumentare il capitale di 132 milioni di dollari. Ha preso la parola David Sinclair, docente di Genetica alla Harvard Medical School, indicato dal *Times* fra le cento persone più influenti al mondo. Sinclair ha annunciato gli sviluppi che «veramente cambieranno il mondo» e che consentiranno ai genitori di determinare «quando e come avranno figli e quanto questi bambini saranno in salute». Una volta messa a punto, la tecnologia sulle cellule staminali ovariche, a cui anche OvaScience si sta dedicando, le donne infertili potranno produrre centinaia di uova, e quindi di embrioni, e grazie alla possibilità di sequenziarne il Dna, sarà possibile scegliere il più in salute fra tutti.

Sinclair ha illustrato la possibilità di utilizzare il *gene editing* per far nascere bambini senza malattie genetiche. Una tecnica attualmente sperimentale, ha ammesso, a cui lavora insieme al professor Church. In questo settore di ricerca OvaScience non ha ancora pubblicato risultati: molti ricercatori dubitano fortemente della effettiva possibilità che

ve ne siano, almeno in tempi brevi. Anche la American Medical Association è contraria alla manipolazione di gameti perché «incide sul benessere delle future generazioni» e ne possono seguire «risultati imprevedibili e irreversibili». Dichiarazioni fatte quando la tecnica non era praticabile. «Non era difficile rinunciare a qualcosa che non si poteva fare», osserva Greely, docente di etica della Stanford University.

**A**nche se per ora applica il *gene editing* solo agli animali, George Church sta guardando con interesse alla possibilità di poterla usare, in futuro, per curare patologie ma anche per migliorare l'umanità, potenziandola. Ai congressi mostra spesso una diapositiva con un elenco di dieci varianti di geni associati a particolari qualità o resistenze a patologie: dalla possibilità di avere ossa pressoché impossibili da rompere all'insensibilità al dolore, alla resistenza a virus, fino alla protezione contro l'Alzheimer e qualche forma di diabete. Ci sarebbe quindi la possibilità, almeno teoricamente – ma non astrattamente – di utilizzare questa tecnica come "prevenzione" estrema per via genetica.

La parola chiave è, naturalmente, "eugenetica". Il dibattito è enorme. Finora riguardava solo possibilità ipotetiche, ma ora la domanda si fa urgente: una volta risolti i problemi legati a efficacia e sicurezza, se e quando i benefici supereranno con sufficiente evidenza i rischi, applicheremo tutto questo all'uomo?

**I**l 24 gennaio una ventina fra scienziati, giuristi e bioeticisti si sono riuniti per discuterne, convocati da Jennifer Doudna, la ricercatrice di Berkley che ha inventato una tecnica di *gene editing*. Fra i convocati anche Paul Berg, un biochimico di Stanford noto per aver organizzato la storica conferenza di Asilomar, nel 1975, quando gli scienziati si accordarono – con successo – per una moratoria sulle tecniche per il Dna ricombinante. Doudna adesso vorrebbe fare altrettanto, ma i tempi sono radicalmente diversi, e una replica di Asilomar per il *gene editing* sembra una possibilità remota. «La ricerca biotecnologica è globale, impiega un gran numero di persone. Non è facile far tornare il genio dentro la lampada», commenta l'autore dell'inchiesta. Doudna ritiene che questi esperimenti vadano fatti «in sistemi non umani»: sono questioni che «vanno al cuore di ciò che noi siamo come persone, e pongono il problema se gli esseri umani possano esercitare questo tipo di potere. Se il *gene editing* è condotto sugli esseri umani cambierà l'evoluzione umana». E non solo la ricerca, ma tutti dovremmo fermarci a riflettere, oltre che sulle questioni di sicurezza ed efficacia, su cosa effettivamente vogliamo fare del nostro futuro.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Sabato 04 APRILE 2015

## Trapianti. Oltre la morte cerebrale. Le prospettive In Italia dopo l'espanto "a cuore fermo" in UK

*In un incontro al Ministero della Salute i coordinatori regionali dei trapianti delle regioni italiane più impegnate in questo campo (Lombardia, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Puglia) hanno fatto il punto della situazione*

Uno degli scogli più difficili da superare nella storia dei trapianti d'organo è stata la consapevolezza della morte cerebrale, condizione ormai condivisa da tutte le comunità scientifiche, come momento di fine vita per dar vita all'operazione di espanto degli organi. In questi casi il corpo sembra essere in vita, a cuore battente, ma è sostenuto da una respirazione indotta artificialmente, per mantenere sani gli organi da trapiantare. Ma oggi qualcosa può cambiare il corso della storia. In Inghilterra [è stato eseguito un trapianto di cuore](#), prelevato da un corpo senza vita (a cuore fermo) e inserito nella cavità toracica di un cittadino che mostra orgoglioso, alle telecamere della BBC, la cicatrice sul petto, sotto la quale batte un cuore nuovo.

La notizia ha fatto il giro del mondo e le istituzioni pubbliche si stanno già domandando se la nuova modalità di intervento potrà incrementare il numero dei trapianti. In un incontro al Ministero della Salute i coordinatori regionali dei trapianti delle regioni italiane più impegnate in questo campo (Lombardia, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Puglia) hanno fatto il punto della situazione, impegnandosi a portare avanti questa strada. "Ci sono due condizioni che possono permettere questo tipo di intervento – ha spiegato il dottor **Sergio Vesconi**, coordinatore dei trapianti per la Lombardia -: i casi non controllati cioè i decessi per morte improvvisa con arresto cardiaco dentro e fuori dall'ospedale, che non riprendono a vivere, oppure i controllati, cioè le persone ricoverate in rianimazione per le quali viene stabilito di sospendere l'attività di supporto farmacologico non essendoci possibilità di ripresa cerebrale. Soltanto quelli del primo caso, in Italia, possono diventare donatori di organi".

Il caso inglese, non è il primo al mondo. Un altro intervento è stato provato in Australia e recentemente all'ospedale San Gerardo di Monza, in collaborazione con il Policlinico di Milano, è stato trapiantato un polmone da cuore fermo per un malato di fibrosi cistica. Ma l'attività di trapianto a cuore fermo in Italia ha al suo attivo quindici trapianti di rene che sono stati resi possibili dall'impegno del team di medici dell'ospedale San Matteo di Pavia, coordinati dal dottor **Paolo Geraci**.

"Il trapianto da donatori a cuore fermo (cioè in morte cardiaca, anziché in morte cerebrale come comunemente avviene in Italia) può diventare il prossimo orizzonte della trapiantologia – dice il professor **Giacomo Colussi**, direttore del reparto di nefrologia e dialisi dell'ospedale di Niguarda a Milano -. Già da tempo è iniziato un programma di trapianto di rene da cuore fermo all'estero e recentemente l'indicazione è stata allargata ad altri organi più delicati come cuore, fegato, polmone e pancreas. In Italia vi è al momento la sola esperienza italiana di Pavia, ma il programma è molto impegnativo, anche perché i vincoli legislativi sono più stringenti in Italia che all'estero. La tipologia più usata di donatori all'estero è quella dei donatori in arresto "controllato": si tratta di donatori, come detto sopra, in ambito rianimatorio in cui si concorda con la famiglia la sospensione delle pratiche rianimatorie. In Italia, invece, si usano soltanto donatori in arresto "non controllato" cioè persone che

hanno un arresto improvviso fuori o dentro un ospedale con manovre rianimatorie infruttuose. Anche i tempi di arresto necessari per poter certificare la morte e poter procedere alla preparazione del prelievo (che comporta solitamente una perfusione "in situ" degli organi) sono più favorevoli all'estero che in Italia, 10 minuti di elettrocardiogramma piatto contro i 20 minuti da noi. Il programma, comunque, comporta un enorme impegno: struttura del 118/AREU, Pronto soccorso, coordinatore del prelievo che acquisisca il consenso entro 150 minuti dall'arresto, immediata disponibilità della camera operatoria ed équipe chirurgica sempre disponibile.”

“Anche in questi casi di trapianto a cuore fermo – dice il dottor **Giuseppe Piccolo**, direttore del Nord Italia Transplant al Policlinico di Milano – è necessario ottenere il consenso dei familiari per procedere all'espianto degli organi. Questa procedura potrebbe essere in grado di favorire i consensi dei familiari all'espianto di organi”.

I risultati dei trapianti di rene secondo il programma di Pavia sono accettabili: la sopravvivenza di rene funzionante ad 1 anno circa è del 90% (contro il 96% per donatori in morte cerebrale). Per cuore, fegato e pancreas, ci sono esperienze limitate. Una eccezione felice è il polmone, in quanto può essere ossigenato ventilando il donatore anche senza circolo; inoltre dopo il prelievo, l'organo può essere perfuso con una macchina "a banco" e valutato prima per le sue qualità. Gli organi da prelevare in caso di arresto cardiaco, devono infatti essere tenuti in circolazione extracorporea per mantenere il più possibile la loro funzionalità. Non si sa ancora di quanto potrebbe aumentare l'attività di trapianto, ma i medici dell'ospedale di Papworth, nel Regno Unito, dove è avvenuto il trapianto di cuore, hanno spiegato che la tecnica potrebbe aumentare il numero di cuori del 25%. E di conseguenza potrebbe incrementare anche l'uso di altri organi.

**Edoardo Stucchi**

# I Centri italiani si preparano per i trapianti a **cuore fermo**

Verso un programma nazionale e linee guida cliniche, giuridiche ed etiche. Possibili 150 interventi all'anno

**L**a «via inglese» che ha portato la scorsa settimana al primo intervento al mondo di trapianto di cuore fermo non è ancora del tutto praticabile in Italia. La Società italiana trapianti d'organo (Sito), assieme alla Società italiana di anestesia analgesia rianimazione e terapia intensiva (Siaarti) e al Centro nazionale trapianti (Cnt), ha organizzato di recente un workshop al Policlinico Gemelli di Roma proprio su questo tema.

«La donazione di organi a cuore non battente è ormai utilizzata di routine in altri Paesi e molto sporadicamente in Italia — spiega Franco Citterio, presidente della Sito —. Abbiamo pensato che fosse giunto il momento di condividere i problemi e disegnare una strategia comune per poter utilizzare anche nel nostro Paese questa preziosa forma di donazione».

Proprio dalla giornata di studio sono emerse alcune importanti novità: il Cnt sta puntando alla creazione di un programma nazionale e di linee guida per la donazione a cuore non battente.

«Dobbiamo avere un unico riferimento per tutti — sottolinea Alessandro Nanni Costa, direttore del Cnt — per que-

stioni di carattere giuridico, etico e anche clinico. Dobbiamo pensare che oggi è ragionevole effettuare a cuore fermo il 5% dei trapianti, ovvero in Italia circa 150 trapianti per i quali occorrono 80-90 donatori. Lo scorso anno ne abbiamo avuto uno, ne mancano 79. Questa è la nostra situazione. Non partiamo da zero, siamo solo indietro rispetto a un problema che tecnicamente non abbiamo difficoltà ad affrontare. Il vero problema sta nella diversa organizzazione delle competenze che esistono».

Al momento, le due realtà più avanzate sono il Centro trapianti dell'ospedale San Matteo di Pavia, che dal 2007 porta avanti un programma di prelievo di reni, e il Policlinico di Milano dove nel novembre scorso è stato eseguito il primo trapianto di polmone da donatore a cuore fermo.

Proprio basandosi sull'esperienza dei due Centri e sulla letteratura scientifica disponibile, Sito e Siaarti stanno stilando un Documento di consensus — ovvero delle linee di indirizzo — sulla donazione a cuore fermo, da sottoporre al vaglio della comunità scientifica italiana.

«Vorremmo anche preparare un *Position paper* (cioè un

documento con la posizione ufficiale, ndr) che valga per operatori e cittadini — aggiunge Francesco Procaccio, responsabile Area medica del Cnt — ma soprattutto iniziare anche un monitoraggio della situazione attuale nelle nostre terapie intensive in collaborazione con la Società di anestesia e rianimazione. Però, sia chiaro: il prelievo e il trapianto di organi da donatore a cuore fermo non è un'alternativa alla donazione a cuore battente, ma è un'opzione ogni qualvolta l'accertamento con criteri neurologici non sia possibile».

Nel Regno Unito, ad esempio, il programma di donazione a cuore non battente ha prodotto risultati importanti: «Siamo riusciti ad aumentare del 10% il prelievo di reni, del 20% quello di polmoni e del 12% quello di fegato — racconta Paolo Muiesan, chirurgo al Queen Elizabeth Hospital di Birmingham —. Nel nostro centro, il 34% dei prelievi è ormai da cuore non battente».

L'auspicio di Alessandro Nanni Costa è che si passi davvero alla fase operativa anche in Italia: «Spero che alcuni Centri — dice — possano fare prelievi entro l'estate».

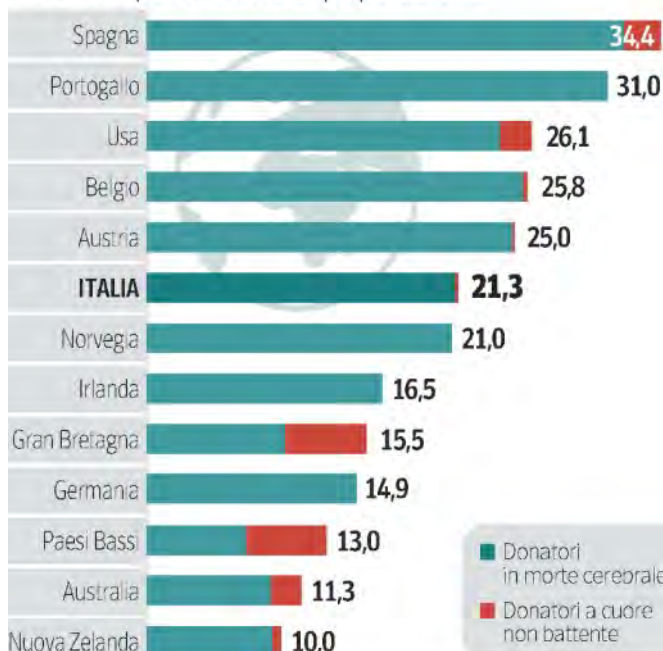
**Ruggiero Corcella**

© RIPRODUZIONE RISERVATA





## Donatori per milione di popolazione



Fonte: British Journal of Anaesthesia 2012

Corriere della Sera

## I costi

● Quanto costa una singola procedura di donazione a cuore non battente? Al Centro regionale trapianti degli Ospedali Riuniti di Ancona lo hanno calcolato, assicurano, «al millimetro»: 9.100 euro.

## Criteria

Le due procedure da seguire prima del prelievo

**P**erché si possano prelevare organi a scopo di trapianto, il potenziale donatore deve essere deceduto e deve risultare la volontà esplicita alla donazione. La morte può essere accertata con criteri neurologici (nota come «morte cerebrale») e con criteri cardiaci. Al di là della modalità con la quale viene accertata, la morte è unica e coincide con la totale e irreversibile cessazione di tutte le funzioni cerebrali. In caso di morte per lesioni encefaliche (donazione a cuore

battente) l'accertamento, durante un periodo di osservazione di almeno sei ore, è effettuato da un collegio di tre medici. Per i casi di morte dopo arresto cardiaco la legge prevede un tempo di accertamento di 20 minuti di elettrocardiogramma piatto. In entrambi i casi, gli organi che si possono prelevare sono: reni, fegato, cuore, pancreas, polmoni e intestino. I tessuti sono: cornee, ossa, muscoli, tendini, cute, arterie, vene, valvole cardiache, membrana amniotica.



# SPESA SANITARIA, IL “PERSONALE” È GARANZIA PER IL SERVIZIO PUBBLICO

Nelle Regioni che spendono meno per i dipendenti pesano di più i costi per i servizi esterni e quindi cresce il ricorso al privato. Un'analisi sul monitoraggio Agenas che fotografa l'andamento dei conti dal 2008 al 2013

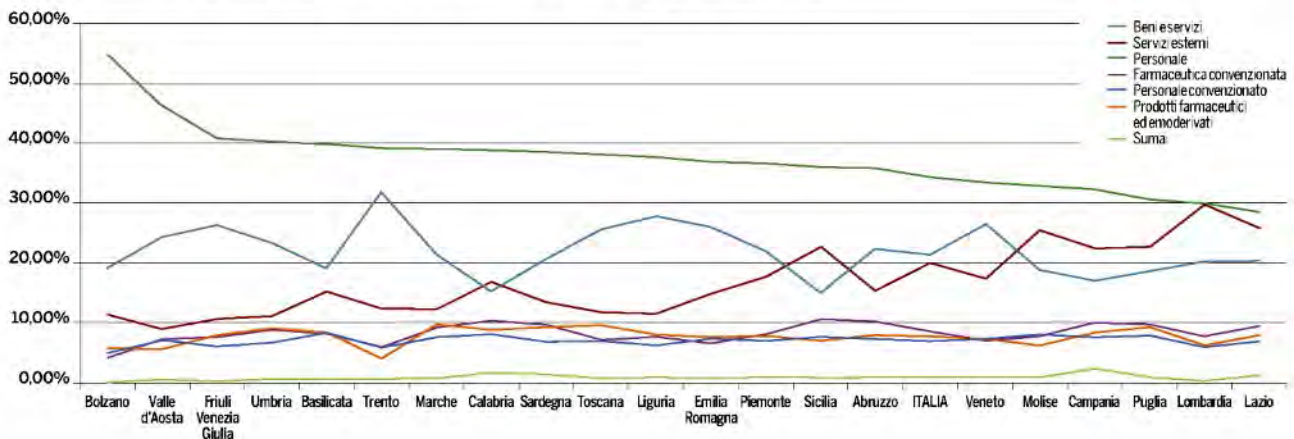
Il personale è garanzia del servizio pubblico: dove non c'è – per i tagli e i blocchi del turn over, ma anche per scelte di programmazione – a fare da padrone per i costi sanitari sono i

cosiddetti “servizi esterni”, tutto quello cioè che il servizio pubblico acquista dal privato. La prova? Arriva dai numeri che l'Agenas (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali) ha pubblicato a mar-

zo nel report sull'andamento della spesa sanitaria nelle Regioni dal 2008 al 2013, basato sui dati dei conti economici consuntivi delle Regioni disponibili sul Sistema informativo nazionale (Nsis) del



## Spesa sanitaria 2013: incidenza percentuale delle voci per Regione



### ministero della Salute.

Nelle Regioni in cui la spesa per il personale è ai minimi termini rispetto alla sua incidenza sulla spesa sanitaria complessiva, i costi per i servizi esterni sono i più

elevati. È il caso, ad esempio, di Lazio e Lombardia nel 2013: qui il personale “pesa” il 28-29%, ma i costi esterni sfiorano anche il 30%. Al contrario, dove per il personale si spende di più, il bisogno di

servizi esterni è nullo o quasi. Lo dimostrano i numeri, sempre relativi al 2013 – di molte Regioni a statuto speciale (e tra quelle a statuto ordinario soprattutto in Umbria, Basilicata e Marche, ma in

Regioni	Beni e servizi	Servizi esterni	Personale	Farmaceutica convenzionata	Personale convenzionato	Prodotti farmaceutici ed emoderivati	Suma
Bolzano	19,14%	11,36%	54,65%	4,18%	4,90%	5,71%	0,06%
Valle d'Aosta	24,30%	8,91%	46,38%	7,15%	7,18%	5,65%	0,43%
Friuli Venezia Giulia	26,38%	10,60%	40,87%	7,72%	6,13%	7,96%	0,34%
Umbria	23,37%	11,23%	40,19%	8,79%	6,74%	9,09%	0,58%
Basilicata	19,12%	15,25%	39,97%	8,30%	8,33%	8,40%	0,62%
Trento	31,83%	12,47%	39,19%	5,92%	5,90%	4,05%	0,64%
Marche	21,43%	12,23%	39,09%	9,24%	7,63%	9,70%	0,68%
Calabria	15,31%	16,95%	38,90%	10,38%	8,06%	8,78%	1,61%
Sardegna	20,69%	13,52%	38,55%	9,67%	6,95%	9,23%	1,39%
Toscana	25,50%	11,76%	38,05%	7,22%	7,04%	9,62%	0,81%
Liguria	27,88%	11,54%	37,68%	7,66%	6,32%	8,05%	0,86%
Emilia Romagna	26,01%	14,86%	36,88%	6,57%	7,32%	7,65%	0,71%
Piemonte	21,98%	17,58%	36,62%	8,06%	7,00%	7,82%	0,94%
Sicilia	14,92%	22,72%	36,09%	10,61%	7,69%	7,05%	0,93%
Abruzzo	22,41%	15,41%	35,85%	10,22%	7,33%	7,94%	0,83%
ITALIA	21,34%	20,06%	34,39%	8,46%	7,04%	7,78%	0,94%
Veneto	26,44%	17,41%	33,51%	7,06%	7,40%	7,27%	0,91%
Molise	18,80%	25,37%	32,85%	7,83%	8,04%	6,22%	0,88%
Campania	17,00%	22,36%	32,34%	9,99%	7,61%	8,38%	2,33%
Puglia	18,86%	22,67%	30,62%	9,75%	7,98%	9,20%	0,92%
Lombardia	20,15%	29,71%	29,83%	7,72%	5,97%	6,30%	0,34%
Lazio	20,26%	25,90%	28,49%	9,39%	6,85%	7,91%	1,20%

Fonte: Elaborazione Aboutpharma su dati Agenas



misura minore). Avendo meno vincoli rispetto alle altre su spesa e turn over, il personale pesa fino e oltre il 50% sulla spesa, mentre i costi esterni si aggirano intorno al 10%, non di più, contro una media nazionale del 20,06 per cento.

La "prova del nove" della correlazione arriva, ad esempio, analizzando i dati Agenas dalla situazione della Lombardia, dov'è in piedi un modello che dà grande impulso al privato: nel 2008 e 2009 la spesa per il personale pesava intorno al 32% della spesa sanitaria complessiva e quella dei servizi esterni si fermava anche lì al 28 per cento. Un altro dato che emerge con forza dall'analisi dei numeri è che tra le Regioni in cui la voce "personale dipendente" incide meno sulla spesa totale, molte sono sottoposte a Piano di rientro. L'equazione potrebbe essere questa: dove c'è meno personale, i servizi sono più a rischio e la spesa non va. Che poi i tagli e i risparmi avvengano soprattutto sui beni e servizi, nonostante questa spesa non si riduca, ma anzi aumenti sempre negli anni (nel 2008 il peso percentuale medio a livello nazionale era intorno al 19%, mentre nel 2013 si va verso il 22%, con picchi anche oltre il 30% in singole Regioni) è evidente per il fatto che nelle Regioni in Piano di rientro quella per beni e servizi è una tipologia di spesa che va a picco, mentre sale (in termini di incidenza sulla spesa totale) ai suoi massimi pressoché in tutte le Regioni con i conti in ordine.

C'è poi una fascia di costi "regolati", dove cioè sono intervenute ormai da tempo numerose norme che hanno tagliato e calmierato la spesa. Si tratta di quelli per il personale convenzionato, che percentualmente non presenta mai scostamenti eccessivi tra una Regione e l'altra e nel 2013 registra valori di incidenza sui costi complessivi tra il 5 e l'8% e di quelli per le due voci della farmaceutica convenzionata e dell'acquisto di farmaci ed emoderivati. Il trend 2008-2013 è in discesa costante soprattutto per la farmaceutica convenzionata (l'acquisto di farmaci ed emoderivati va in altalena tra le Regioni) che nel primo anno pesava in quasi tutte le Regioni oltre il 10% con picchi anche oltre il 15%, come nel caso della Calabria. Nel 2013, invece, incide praticamente ovunque al di sotto del 10% - ad eccezione di



Sicilia, Calabria e Abruzzo dove supera di pochissimo questo dato - fino ai valori più bassi di Bolzano (4,18%) e Trento (5,92%). La media nazionale è passata dall'11% del 2008 all'8,5% del 2013.

Anche in questo caso, è emblematica la situazione delle Regioni in Piano di rientro dove la farmaceutica convenzionata pesa percentualmente di più che nelle altre Regioni. E probabilmente proprio perché in queste Regioni la spesa per i farmaci è comunque più alta che le manovre di contenimento puntano spesso verso questa voce.

Infine, una voce di costo relativamente costante nell'analisi di Agenas è quella della specialistica ambulatoriale. La media nazionale nel 2013 è dello 0,94% di incidenza sulla spesa complessiva e le Regioni sono quasi sempre al di sotto (con il minimo dello 0,06% a Bolzano). Tranne quat-

tro eccezioni: in Campania si raggiunge il 2,33% di incidenza sulla spesa totale, mentre in Calabria, Sardegna e Lazio si viaggia su un peso mai inferiore all'1,2 per cento. Anche in questo caso poi - seppur in misura minima rispetto alle altre voci e con la Lombardia che stavolta fa eccezione fermandosi allo 0,34% - si spende meno nelle Regioni in cui il costo del personale dipendente incide di più e, viceversa, la specialistica ambulatoriale pesa meno nelle realtà con spese per il personale più basse e costi più alti per i servizi esterni. (L. Fie.)

#### Parole chiave

Personale, Ssn, spesa sanitaria, servizi esterni, farmaceutica convenzionata, specialistica ambulatoriale

#### Aziende/Istituzioni

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), ministero della Salute, Regioni

La novità del dpr sui requisiti minimi per i contratti di assicurazione

# Medici, rischi più coperti

## Per i giovani accesso agevolato al fondo

DI **BENEDETTA PACELLI**

I giovani medici avranno la priorità per l'accesso alle risorse del Fondo rischio sanitari. A patto che siano abilitati alla professione da non oltre dieci anni. È una delle novità, fortemente voluta dalla Federazione dei medici (Fnomceo), dell'ultima bozza di regolamento del dpr che disciplina i requisiti minimi uniformi per l'idoneità dei contratti di assicurazione per chi esercita una professione sanitaria. Il testo appena approvato dal Consiglio di stato (si veda *ItaliaOggi* di ieri) è ora al [Ministero della salute](#) per le modifiche richieste dai giudici. Uno dei punti centrali del provvedimento è proprio la creazione di questo apposito Fondo di garanzia e solidarietà a favore dei professionisti che operano nelle cosiddette aree a rischio, non tanto per il numero di incidenti quanto per l'onerosità dei risarcimenti per singolo sinistro (ginecologia, chirurgia, ortopedia e anestesia). Si tratta di specializzazioni più di altre sottoposte a premi elevatissimi da parte delle compagnie assicurative e che non riescono a trovare un'adeguata copertura assicurativa. Secondo i numeri una copertura per una di queste specialità può arrivare fino a 25 mila euro annui, anche per i giovani professionisti. Del resto non è pensabile che un medico possa esonerarsi dallo stipulare una polizza, non tanto per un obbligo di legge, piuttosto perché il numero delle cause promosse contro i camici bianchi sale ogni anno di più. Secondo un recente sondaggio realizzato dall'Osservatorio internazionale della sanità in

collaborazione con l'Ordine dei medici-chirurghi e odontoiatri di Roma, ogni anno sono promosse oltre 30 mila cause, tanto che 9 professionisti su 10, pur in assenza di una normativa di riferimento, hanno contratto una polizza assicurativa ancora prima che questa diventasse un obbligo di legge. Un fenomeno che incide pure sulle casse dello stato se si considera che seppure circa il 90% dei contenziosi termina in assoluzione o archiviazione, il ricorso alla cosiddetta medicina difensiva, cioè della prescrizione di più esami di quelli necessari, costa all'intera collettività oltre 10 miliardi di euro. Il dpr dovrebbe servire proprio a questo: prevedere per il mercato assicurativo paletti precisi per quanto riguarda massimali e premi, dando nello stesso tempo certezze ai liberi professionisti.

Ma come si accederà al Fondo? L'ultima versione del provvedimento prevede due ipotesi. La prima per i professionisti che, in base al proprio reddito, non sono in grado di sostenere i costi per stipulare un idoneo contratto di assicurazione, la seconda per coloro che invece sono stati rifiutati sul mercato assicurativo. Uno degli altri problemi è, infatti, l'abbandono del mercato da parte delle compagnie italiane, in fuga non solo per la continua crescita di risarcimenti, ma anche per la progressiva impossibilità di valutare il rischio da coprire. Senza una regolamentazione trovare una compagnia disposta ad assicurare è complicato, e scovarne una che assicuri a prezzi vantaggiosi per ora praticamente impossibile.

