

Pillola dei 5 giorni dopo, per le maggiorenni anche nelle parafarmacie. Vietata la vendita on-line



23 maggio 2015

Attraverso una circolare firmata dal direttore generale dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico del ministero della Salute, Marcella Marletta, il Ministero della Salute ha fornito chiarimenti in merito alle modalità di dispensazione del medicinale ulipristal acetato (Ellaone).

Come noto, la classificazione è la seguente:

- per le pazienti di età pari o superiore a 18 anni: medicinale non soggetto a prescrizione medica ma non da banco SOP
- per le pazienti di età inferiore a 18 anni: medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta RNR

In particolare, il medicinale può essere dispensato con le seguenti modalità:

- a) alle donne maggiorenni, quale medicinale SOP nelle farmacie e negli appositi spazi vendita o parafarmacie;
- b) alle donne minorenni, quale medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (RNR) esclusivamente nelle farmacie.

Il Ministero ha quindi chiarito che le possibili modalità di dispensazione sono le seguenti:

A) Donne maggiorenni. In tale ipotesi il farmaco è dispensabile senza ricetta (SOP) nelle farmacie alle donne di età pari o superiore ai diciotto anni previa esibizione di un documento di identità, in corso di validità, che ne attesti la maggiore età.

Ellaone può essere dispensato ad altri soggetti maggiorenni muniti di delega che dovranno esibire copia del documento di identità della donna maggiorenne che intende assumere il farmaco, per poter verificare, anche in questo caso la maggiore età.

B) Donne minorenni. Ellaone può essere dispensato alle donne minorenni previa esibizione della prescrizione

medica.

Il medicinale può essere dispensato ad altri soggetti muniti di delega, a condizione che gli stessi siano maggiorenni e forniscano in originale la prescrizione medica del medicinale Ellaone.

Quello del ministero è un chiarimento sollecitato più volte, di recente dalle stesse parafarmacie, che lamentavano l'eccessiva confusione in materia, dopo la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina Aifa con la doppia classificazione del medicinale: Sop (senza obbligo di prescrizione) ma non da banco per le maggiorenni, mentre per le 'under 18' la pillola dei 5 giorni dopo è un farmaco soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (Rnr).

Quanto alla futura possibilità di vendita online dei medicinali senza obbligo di prescrizione medica, nel caso della pillola dei 5 giorni dopo - per cui esiste una duplice classificazione - "si ritiene che, attesa la complessità delle modalità di dispensazione, che come visto si articolano differentemente a seconda dell'età della donna che intende assumerlo", la vendita online debba "considerarsi vietata anche nell'accezione di medicinale Sop". E questo "per motivi di precauzione connessi alla tutela del diritto alla salute, essendo altamente complesso, per non dire quasi impossibile, nel caso di vendita on line accertare la maggiore età della donna utilizzatrice del medicinale", conclude la circolare.

[[chiudi questa finestra](#)]

24 MAGGIO 2015

Tumore polmone. *Nivolumab* riceve l'ok del Chmp. Aumenta la sopravvivenza globale

Il Comitato Chmp dell'Ema ha raccomandato l'approvazione di questo farmaco, il primo della sua categoria a ricevere un parere favorevole dal Comitato per il trattamento di una delle più diffuse forme di tumore al polmone. In base ai risultati di due studi, aumentano il tasso di sopravvivenza ad un anno e la sopravvivenza globale. Ora la raccomandazione passa al vaglio della Commissione Europea

Il Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp) dell'Agenzia Europea per i farmaci (Ema) raccomanda l'approvazione di *nivolumab*, messo a punto da Bristol-Myers Squibb. Si tratta del primo farmaco di questo tipo (un 'inibitore del checkpoint immunitario PD-1') a ricevere un parere favorevole dal Chmp per il trattamento di un particolare tipo di tumore del polmone, definito non a piccole cellule (NSCLC), squamoso localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattato con la chemioterapia in pazienti adulti: questa forma rappresenta l'85% di tutti i casi di cancro polmonare. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di decesso per cancro e causa circa 1 milione e mezzo di decessi ogni anno, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Il Chmp aveva già fornito in aprile una valutazione positiva per *Nivolumab* per il trattamento del melanoma avanzato ed oggi, nel caso del tumore al polmone, esprime un parere favorevole che si basa sull'aumento di sopravvivenza globale raggiunto nello studio *CheckMate-017*. La raccomandazione passa ora al vaglio della Commissione Europea, che approva i farmaci nell'ambito dell'Unione Europea (EU).

"Siamo all'avanguardia e in linea con la nostra mission che mira a trasformare il modo di trattare il cancro", ha affermato **Michael Giordano**, senior vice president, Head of Development, Oncology, Bristol-Myers Squibb. "Il mese scorso abbiamo avuto l'ok del Chmp per *nivolumab* nel melanoma avanzato. L'annuncio di oggi segna un ulteriore passo nel raggiungimento del nostro obiettivo di cambiare lo standard di cura del tumore al polmone".

I risultati

In particolare, l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti con questo tipo di tumore e che erano già stati sottoposti ad un trattamento chemioterapico è stata dimostrata nell'ambito di due studi, *CheckMate -017* e *CheckMate -063*.

CheckMate-017 è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, che ha incluso pazienti in progressione durante o dopo un precedente regime chemioterapico con platino.

Gli esperti illustrano i risultati, che hanno dimostrato un significativo aumento della sopravvivenza globale (OS) con questo farmaco, rispetto a docetaxel, con una riduzione del 41% del rischio di morte, indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1. Il tasso di sopravvivenza stimato ad un anno era quasi raddoppiato con *nivolumab* (42%), rispetto a docetaxel (24%). La OS sopravvivenza globale mediana era 9,2 mesi nel braccio con *nivolumab* e 6 mesi nel braccio con docetaxel.

CheckMate -063 è uno studio di fase II, internazionale, multicentrico, in singolo braccio, che ha incluso pazienti con questo tumore dopo una terapia con platino e almeno un ulteriore regime di trattamento sistemico. In *CheckMate -063*, il tasso di risposta obiettiva confermata, l'endpoint primario dello studio, era pari al 14,5%, con un tasso di sopravvivenza stimato ad un anno del 40,8% e una OS mediana di

8,2 mesi.

Il farmaco in altri Paesi

Il 4 luglio 2014 Ono Pharmaceutical Co. ha annunciato di aver ricevuto il via libera per la produzione e commercializzazione del farmaco in Giappone per il trattamento dei pazienti con melanoma non operabile, spiegano gli esperti. Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (Fda) ha approvato per la prima volta il farmaco per il trattamento dei pazienti con melanoma non operabile o metastatico in progressione dopo terapia con ipilimumab e, in caso di mutazione di BRAF V600, anche con un inibitore di BRAF. Il 4 marzo 2015, inoltre, il farmaco ha ottenuto la sua seconda approvazione dalla FDA, per il trattamento dei pazienti con NSCLC squamoso metastatico in progressione durante o dopo chemioterapia a base di platino.

Il farmaco è stato anche studiato in pazienti con un tumore del polmone diverso da quello citato, ovvero il NSCLC non squamoso. Il 17 aprile 2015, uno studio di fase III (CheckMate -057), randomizzato, in aperto, che ha valutato *nivolumab* vs docetaxel in pazienti con questa patologia, già sottoposti ad altro trattamento. Questo studio è stato interrotto anticipatamente: questa interruzione è dovuta ad una valutazione condotta dal Comitato indipendente di Monitoraggio dei Dati (Dmc), che ha concluso che lo studio aveva raggiunto l'endpoint, dimostrando un aumento della sopravvivenza globale nei pazienti che ricevevano *nivolumab* rispetto a quelli trattati con docetaxel. L'Azienda condividerà questi dati con le autorità sanitarie.

24 MAGGIO 2015

Melanoma avanzato. Dal Chmp l'ok per *pembrolizumab*. Efficace e sicuro su più di 1700 pazienti

Il Comitato Chmp dell'Ema ha raccomandato l'approvazione di questo farmaco, un anticorpo anti-PD-1, sia come terapia di prima linea che in pazienti già sottoposti ad altro trattamento. Aumenta la sopravvivenza libera da progressione di malattia e la sopravvivenza globale rispetto ad altre terapie. Ora la 'palla' passa alla Commissione Europea

Il Comitato Europeo per i Medicinali ad Uso Umano (Chmp) dell'Agenzia Europea per i medicinali (Ema) ha adottato un parere favorevole raccomandando l'approvazione di *pembrolizumab* per il trattamento del melanoma avanzato (non operabile o metastatico) sia come terapia di prima linea sia in pazienti precedentemente trattati. Lo ha annunciato *MSD*, conosciuta come Merck negli Stati Uniti e in Canada, che ha messo a punto il farmaco. *Pembrolizumab* è un anticorpo anti-PD-1: si tratta di una delle prime immunoterapie di nuova generazione che agisce bloccando il legame tra PD-1 e il suo ligando.

Il parere favorevole del Comitato Chmp si è basato sui dati di oltre 1.700 pazienti adulti con melanoma avanzato, provenienti da due studi controllati randomizzati, *KEYNOTE-002* e *KEYNOTE-006*, e di un ampio studio di Fase 1b, *KEYNOTE-001*. Ed ora tale parere verrà sottoposto alla revisione della Commissione Europea per l'autorizzazione alla commercializzazione nell'Unione Europea (UE).

"MSD si è impegnata a rendere disponibile al più presto *pembrolizumab* per i pazienti europei affetti da melanoma avanzato e il parere favorevole del Chmp rappresenta un importante passo avanti in tal senso", ha dichiarato **Roger Dansey**, Responsabile Area Terapeutica e Senior Vice President di Oncology Late Stage Development, Merck Research Laboratories. "Abbiamo creato un ampio set di dati per l'uso di *pembrolizumab* nel trattamento del melanoma avanzato: abbiamo dimostrato miglioramenti nella sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia e un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto a *ipilimumab*. Siamo lieti di collaborare con le autorità sanitarie europee per rendere disponibile *pembrolizumab*, la nostra terapia anti-PD-1, per i pazienti della UE".

In particolare, in *KEYNOTE-002*, uno studio di Fase 2, si è dimostrata la superiorità di *pembrolizumab* rispetto alla chemioterapia nella sopravvivenza libera da progressione nel melanoma avanzato refrattario, spiegano gli esperti; mentre *KEYNOTE-006*, uno studio di Fase 3, ha dimostrato la superiorità di *pembrolizumab* rispetto a *ipilimumab* per quanto riguarda sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposta globale.

Inoltre, nello studio *KEYNOTE-001*, a oggi il più ampio studio di Fase 1b su un anticorpo anti-PD-1, *pembrolizumab* ha fornito risposte durevoli nei pazienti con melanoma avanzato.

Il Comitato Chmp ha raccomandato l'approvazione dell'anticorpo con un dosaggio di 2 mg/kg ogni tre settimane, che è il dosaggio attualmente approvato per il melanoma avanzato negli Stati Uniti. Infatti, *pembrolizumab* è la prima terapia anti-PD-1 approvata negli Stati Uniti, dove è in commercio da settembre 2014, mentre in Europa è stato avviato un ampio programma di "expanded access" (uso compassionevole), per rendere disponibile il farmaco con netto anticipo ai pazienti con melanoma una terapia "efficace e innovativa", spiegano gli esperti: al programma stanno partecipando anche 55 Centri italiani e al momento più di 450 pazienti sono stati inclusi nel programma di accesso precoce al

farmaco.

Il melanoma rappresenta la più grave forma di tumore della pelle ed è caratterizzato dalla crescita incontrollata delle cellule melanocitiche. Nel 2012, in Europa ci sono stati più di 100mila casi (100.300), mentre globalmente più di 230mila (232.130). L'incidenza del melanoma è aumentata negli ultimi quattro decenni.



24-05-2015

Lettori
86.000

<http://www.agi.it/>

Tumori: Ema, parere positivo per trattamento melanoma avanzato

(AGI) - Roma, 23 mag. - MSD ha annunciato oggi che il Comitato Europeo per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) ha adottato un parere favorevole raccomandando l'approvazione di pembrolizumab, la terapia anti-PD-1, per il trattamento del melanoma avanzato (non operabile o metastatico) sia come terapia di prima linea sia in pazienti precedentemente trattati. Il parere favorevole del CHMP su pembrolizumab, che si e' basato sui dati di oltre 1.500 pazienti adulti con melanoma avanzato, sarA' ora sottoposto alla revisione della Commissione Europea per l'autorizzazione alla commercializzazione nell'Unione Europea. "Abbiamo creato un ampio set di dati per l'uso di pembrolizumab nel trattamento del melanoma avanzato: abbiamo dimostrato miglioramenti nella sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia e un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto a ipilimumab", ha detto Roger Dansey, responsabile Area Terapeutica e Senior Vice President di Oncology Late Stage Development, Merck Research Laboratories. Pembrolizumab e' una delle prime immunoterapie di nuova generazione definite anti-PD-1 che agisce bloccando il legame tra PD-1 e il suo ligando. Pembrolizumab e' la prima terapia anti-PD-1 approvata negli Stati Uniti, dove e' disponibile in commercio da settembre 2014 per il trattamento del melanoma metastatico.

Riorganizzazione per i centri di **oncoematologia** pediatrica

Strutture in sinergia offriranno diversi livelli di complessità delle cure

Per i bambini e i ragazzi con patologie oncologiche che esiste nel nostro Paese una rete di oltre 50 centri di Oncoematologia Pediatrica riconosciuti dall'Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica (Aieop). Grazie al lavoro di cooperazione fra i centri, l'80% dei giovani colpiti da cancro e leucemie guarisce.

Secondo gli specialisti e le stesse famiglie dei pazienti, però, è arrivato il momento di un ulteriore salto di qualità. «Per assicurare standard di cura omogenei e adeguati per i nostri bambini e adolescenti si impone una rivisitazione del nostro modello» spiega Franca Fagioli, direttore dell'Oncoematologia pediatrica all'Ospedale infantile Regina Margherita - Città della Salute di Torino e presidente dell'Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica.

Quarant'anni fa, i pionieri della pediatria italiana intulirono che per combattere con efficacia le neoplasie dei bambini occorreva costruire una rete di centri in grado di garantire livelli omogenei di cura su tutto il territorio nazionale. Ci sono riusciti, grazie all'attività dell'Aieop. Ad oggi, sono 54 le strutture riconosciute dall'associazione scientifica che condividono i protocolli di cura internazionali più efficaci e le terapie più innovative. «Si tratta però di un numero enorme di centri — dice Franca Fagioli —

Abbiamo analizzato la loro attività e sono emerse diverse criticità». Il problema di fondo è che tutti fanno un po' tutto, con spreco di competenze e di risorse.

La proposta di Aieop ricalca il modello della rete del Piemonte. Si tratta di un'organizzazione, *hub and spoke*, "mozzo e raggio di una ruota": prevede uno o più centri di riferimento per le patologie più complesse e ospedali periferici fortemente integrati con i primi. L'organizzazione va modulata a seconda delle dimensioni del territorio.

Senza ridurre il numero complessivo, sono stati così identificati 19 centri *hub* e altri 35 organizzati tra *spoke* di primo e di secondo livello. Nei centri di riferimento viene fatta la diagnosi e impostato il protocollo terapeutico del paziente. Negli *spoke* di secondo livello sono eseguiti anche alcuni cicli di chemioterapia, con precise istruzioni operative. In tutti gli altri *spoke* di primo livello si fa il supporto di base e sono seguiti bambini anche in fase avanzata di malattia e nel follow up.

Tutti i protocolli di diagnosi e cura, come tutti gli studi clinici, devono partire dal centro di riferimento e sono validati nelle altre strutture. Anche medici e infermieri dei centri periferici vengono formati dal centro di riferimento. «Ogni centro deve avere il suo compito e

ognuno deve dichiarare esattamente quello che è in grado di fare — aggiunge la presidente di Aieop —. Ovvio che poi occorre verificare se questa auto-certificazione è conforme agli standard che chiediamo per il trattamento sul paziente».

Plaude all'iniziativa di Aieop Angelo Ricci, presidente della Federazione italiana associazioni genitori oncoematologia pediatrica (Fiagop): «È da tempo che chiedevamo una revisione di questo sistema, per avere una rete più rispondente alle necessità delle famiglie e dei bambini malati».

La necessità di una riorganizzazione peraltro è sentita anche dai centri di cura più piccoli. «Questo scambio con i centri di riferimento — dice Assunta Tornese, direttore dell'Oncoematologia pediatrica all'ospedale Vito Fazzi di Lecce — dovrebbe avvenire per complessità delle cure o delle prestazioni erogate; viceversa, il paziente dovrebbe rientrare al più presto nella sua sede d'origine, mantenendo però la qualità delle cure».

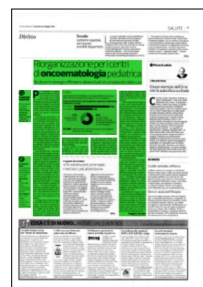
La proposta di Aieop è stata di fatto recepita nell'indagine conoscitiva sull'oncologia pediatrica in Italia di Agenas (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali). L'indagine fa parte del progetto che a fine giugno sarà presentato al **Ministero della salute** per avviare il processo di riorganizzazione.

Ruggiero Corcella
© RIPRODUZIONE RISERVATA



L'esperto risponde

alle domande sui tumori infantili su http://forum.corriere.it/sportello_cancro_tumori_infantili_e_tumori_rari





Per saperne di più

Il sito dell'Aieop, l'Associazione dell'ematologia e oncologia pediatrica, www.aieop.org e quello della Fiagop, la Federazione associazioni dei genitori www.fiagop.it
Dal 24 al 26 maggio, a Lecce, si svolgerà il 40° Congresso nazionale Aieop

In Italia

L'Associazione di ematologia e oncologia pediatrica si occupa delle malattie del sangue, oncologiche e immunologiche

I nuovi casi di tumore che si registrano ogni anno nella fascia d'età da 0 a 19 anni



25.000 I giovani sotto i 33 anni che hanno avuto diagnosi di tumore in età infantile

Fonte: Associazione italiana ematologia e oncologia pediatrica

Corriere della Sera

● **Il numero**

Gli italiani promuovono il Servizio sanitario nazionale

71,5%

Gli italiani
che giudicano
eccellenti
le visite e
gli esami
effettuati
con il Servizio
sanitario
nazionale

Non è tutto rose e fiori, il nostro Servizio sanitario nazionale. Ma è un patrimonio di enorme valore e, nonostante gli scandali e gli sprechi, gli italiani ne sono ben coscienti. Lo dimostrano i dati dell'ultimo Rapporto Istat 2015. La maggioranza della popolazione adulta (60,8 per cento) valuta positivamente il servizio sanitario pubblico nel suo complesso, con differenze tra Nord e Sud, dove una persona su tre esprime purtroppo un giudizio negativo. Il livello di soddisfazione, però, migliora ancora di più quando la valutazione riguarda prestazioni sanitarie specifiche. Il 71,5 per cento di chi si è sottoposto a una visita o un accertamento specialistico, infatti, dà un giudizio di eccellenza sulla qualità della prestazione. La stima si basa su un campione rappresentativo di circa 25 milioni di persone, pari al 41,2 per cento di quanti nel 2013 hanno usufruito di visite o di accertamenti specialistici.



I LIMITI DELLA BIOETICA

Per un comitato al passo coi tempi

di **Gilberto Corbellini** e **Michele De Luca**

L'intervento del direttore generale di Aifa, Luca Pani, su queste pagine (*Comitati etici? Uno ma buono*, Domenica 10 maggio 2015) ha sollevato un problema drammatico e tragico allo stesso tempo. Drammatico perché manca completamente in Italia un'analisi documentata, in senso quantitativo e qualitativo, del modo di funzionare, cioè dell'efficienza, dei Comitati Etici (CE), chiamati ad approvare la conduzione delle sperimentazioni cliniche. Qualcosa del tipo di quel che è stato fatto nei principali paesi occidentali e che ha portato a riforme radicali di queste istituzioni che, non dimentichiamolo, sono nate per proteggere i pazienti e la società dagli abusi degli sperimentatori e dalle manipolazioni dei portatori di interessi diversi da quelli del paziente. Si naviga a vista e si perdono delle formidabili occasioni, come ha spiegato Pani, argomentando in modo convincente a favore della creazione di un unico comitato etico nazionale.

A noi qui non interessa affrontare il lato drammatico del malfunzionamento dei CE: in Italia siamo fermi ai problemi che uno storico rapporto del Dipartimento della sanità statunitense, nel 1998, indentificava come dovuti al fatto che i comitati esaminano troppe cose e con troppa poca competenza, e che un analogo rapporto dell'equivalente dipartimento britannico del 2004 attribuiva al fatto che i CE si impicciano di cose scientifiche che non sono di loro competenza. Senza dire del fatto che i CE sono ossessionati, in teoria, dalle ingerenze delle case farmaceutiche, ma finora la burocrazia e lentezza della sperimentazione clinica, a cui pesantemente concorrono, favoriscono proprio il peso delle industrie, che sono le sole ad avere i mezzi economici per condurre sperimentazioni lunghissime e costosissime – ricordiamo che per portare un farmaco sul mercato servono oggi tra uno e 1,5 miliardi di dollari.

Vogliamo richiamare gli aspetti tragici. Perché va ribadito, e non siamo i primi a dirlo, che la bioetica è diventata un specie di moderna inquisizione e i bioeticisti sono spesso l'equivalente di preti ("preti secolari" sono stati chiamati in un articolo sull'*American Journal of Bioethics*) che si com-

piacciono di rituali burocratici che non solo non hanno nulla a che vedere con i rischi per la salute e la tutela del paziente, ma possono causare sofferenze e morte. Esiste un caso storico in materia, quello di Jesse Glesinger, ma se ne potrebbero citare altri, che nel 1999 morì a diciannove anni per aver accettato di sperimentare una terapia genica per lui non necessaria, allo scopo di aiutare lo sviluppo del nuovo trattamento che non poteva essere sperimentato su bambini con forme mortali della stessa malattia. Questo perché i CE non davano l'approvazione in ragione dei problemi etico-filosofici insensati che i bioeticisti devono sempre inventarsi quando ci sono di mezzo bambini.

Lo psicologo, filosofo e bioeticista Jonathan Baron ha scritto addirittura un libro *Contro la bioetica* (Cortina Editore) per stigmatizzare in un devastante capitolo la degenerazione dei CE e l'emergere di una casta di professionisti della bioetica che ostacola la ricerca, aumenta i costi dello sviluppo dei farmaci e in questo modo danneggia i pazienti.

Naturalmente, più le sperimentazioni sottoposte alla valutazione dei CE locali (che ad oggi in Italia dovrebbero essere circa 90, con calendari, opinioni, idiosincrasie e livelli di competenza diversi) sono complesse e innovative più le richieste di chiarimenti, approfondimenti e modifiche al dossier (che non sono peraltro previste da nessuna normativa) si moltiplicano, dilatando enormemente i tempi e i costi necessari per l'avvio degli studi clinici e ritorcendosi proprio contro gli stessi pazienti che i CE dovrebbero tutelare. Per non parlare degli studi multicentrici, che spesso finiscono per partire con grandissimo ritardo e con documentazione centro-specifica diversa (cosa che sarebbe inammissibile in altri Paesi, ad esempio per il consenso informato), per soddisfare le richieste dei CE locali.

L'adozione di un comitato unico nazionale, previsto dal Regolamento UE n. 536/2014 del Parlamento Europeo e caldeggiato da Pani, si rivela indispensabile soprattutto nel campo dei nuovi farmaci per terapie avanzate, che richiedono competenze non solo cliniche, ma anche scientifiche e multidisciplinari non previste dalle attuali normative sulla composizione dei comitati. Nonostante il compito di valutare



la parte scientifica del dossier sia (a ragione) esclusivamente dell'Aifa, spesso i CE, anche per riuscire a valutare correttamente gli aspetti esclusivamente etici (come il rapporto costi/benefici e la solidità scientifica del razionale che sta alla base degli studi proposti), avrebbero bisogno di una formazione e di un'esperienza specifica nel campo, che ad oggi non possiedono, come direttamente verificato da uno degli autori di questo articolo.

Ecco allora che l'adozione di un unico comitato etico nazionale, che lavori di concerto con l'Aifa, che si possa avvalere della consulenza di esperti esterni di altissimo livello per approfondire le questioni tecniche più complesse e che analizzi la totalità delle richieste di sperimentazioni cliniche nello stesso campo, consentirebbe al nostro Paese di ospitare sperimentazioni innovative con una documentazione coerente e valida sull'intero territorio nazionale, non intrappolando la ricerca tra le maglie della burocrazia e dando ai pazienti risposte rapide e certe.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'obiettivo è creare organi da trapiantare

Tessuti

Finora gli scienziati hanno ingegnerizzato strutture piatte, tubulari e cave

Già utilizzati

Sono stati realizzati così cartilagini, ureteri, vesciche e vagine impiantati in pazienti

Negli Usa

Il governo americano ha finanziato il progetto «Body on a chip», per produrre tessuto umano con le caratteristiche di quello del cuore o del polmone, da usare nella ricerca farmacologica

Il futuro

Si può produrre di tutto, da una pizza a un gioiello, da un soprammobile a una pistola. E, in futuro, anche un vero e proprio organo umano da trapiantare. Sono le meraviglie offerte dalle stampanti in 3D.

Dice l'americano Anthony Atala, direttore del Wake Forest Institute for Regenerative medicine (North Carolina), un pioniere di queste ricerche: «La stampa in 3D non è magica, ma può aiutare a perfezionare le attuali tecniche di costruzione di organi in laboratorio. Noi abbiamo già fabbricato tessuti, come cartilagine o pelle, e organi come vesciche, ureteri e vagine che sono stati impiantati in pazienti. Con le nuove tecnologie il procedimento di ingegneria sarà più preciso e riproducibile».

L'obiettivo finale della medicina «tridimensionale» è quello

di fabbricare organi da trapiantare con le cellule del paziente stesso, in modo da evitare il rigetto e da ovviare al problema della cronica mancanza di donatori.

Non tutte le stampanti in 3D funzionano allo stesso modo, ma il principio di base prevede la produzione di strati sottilissimi di materiali vari che vengono sovrapposti come una sfoglia per creare l'oggetto desiderato.

Il problema è che per la costruzione di organi umani l'"inchiostro" è rappresentato da cellule viventi, spesso diverse nello stesso organo: un pancreas, per esempio, è fatto di un'impalcatura (lo stroma di connettivo) attorno alla quale crescono cellule con caratteristiche e funzioni differenti. E poi c'è il problema dei vasi sanguigni, quelli che portano il nutrimento ai tessuti. Come inserirli? L'impresa potrebbe sembrare quasi impossibile, ma non del tutto.

Finora gli scienziati hanno ingegnerizzato tre tipi di strutture: piatte, come la pelle, tubulari, come i vasi sanguigni o gli ureteri e cave, come la vescica. Ma gli organi più complessi sono quelli solidi come pancreas, rene e fegato.

«Una strada, che attualmente alcuni ricercatori stanno percorrendo nel tentativo di costruire organi complessi, è la decellularizzazione — precisa Andrea Pietrabissa, chirurgo al Policlinico San Matteo di Pavia —. Si tratta di utilizzare organi di cadaveri (che non possono essere trapiantati) e di privarli di tutte le cellule: rimane così un'impalcatura attorno alla quale la stampante depositerà

strati di cellule nuove, specifiche del paziente, che successivamente si dovranno differenziare».

Ma l'impalcatura può essere costruita dalla stampante stessa, in contemporanea con l'impalcatura di cellule.

Il primo passo del processo di ingegnerizzazione di un organo prevede, infatti, una biopsia dell'organo che si vuole sostituire, l'isolamento, in laboratorio, delle cellule che hanno un potenziale rigenerativo (le staminali), la loro coltivazione in vitro in un liquido che fornisce ossigeno e nutrienti. Con queste cellule verrà poi caricata la cartuccia della stampante, mentre un'altra cartuccia verrà riempita con altre cellule che andranno a ricreare l'impalcatura dell'organo secondo forma e dimensioni di quello del paziente stesso, ricavate grazie a esami come la tomografia. E forse una terza potrebbe servire per costruire i vasi sanguigni all'interno dell'organo che verrebbe poi trapiantato.

Questo sarebbe l'obiettivo finale che richiede però anni di lavoro o, più probabilmente, decenni. Ma già oggi al Wake Forest hanno creato, con questo sistema, un prototipo del rene.

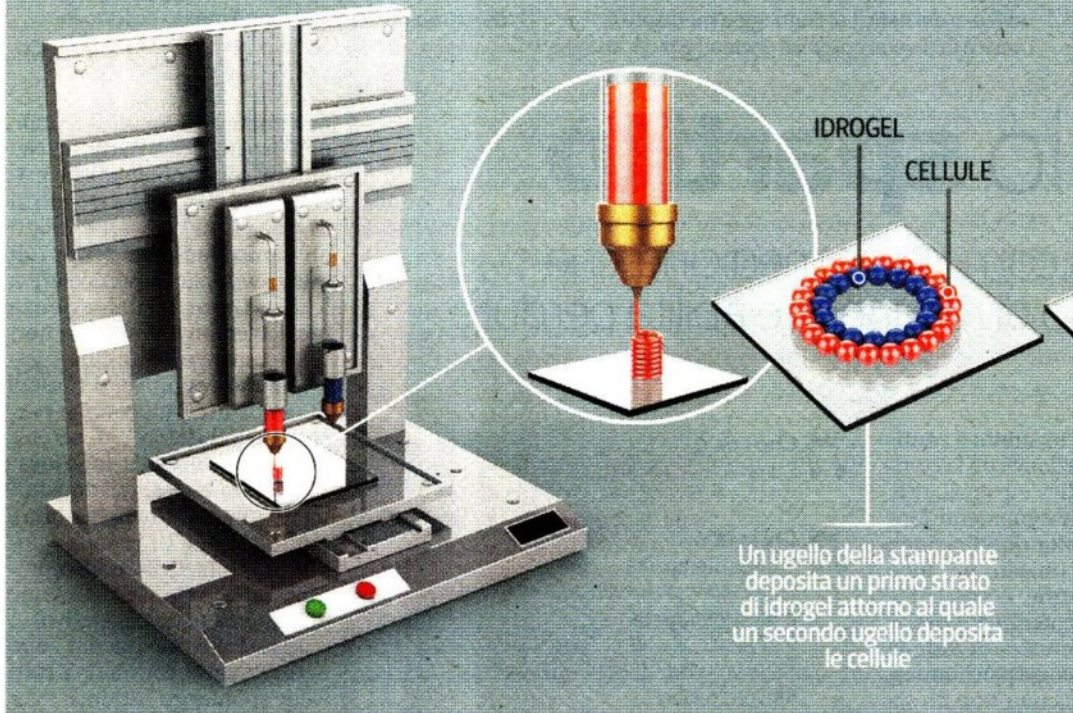
E il governo americano ha finanziato un progetto chiamato «Body on a chip» (il corpo su un chip) che ha l'obiettivo di produrre campioni di tessuto umano, con le stesse caratteristiche di quello del cuore o del polmone o di altri organi, che vengono poi collocati su chip e utilizzati nella sperimentazione di farmaci, in sostituzione degli animali da esperimento.

A. Bz.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



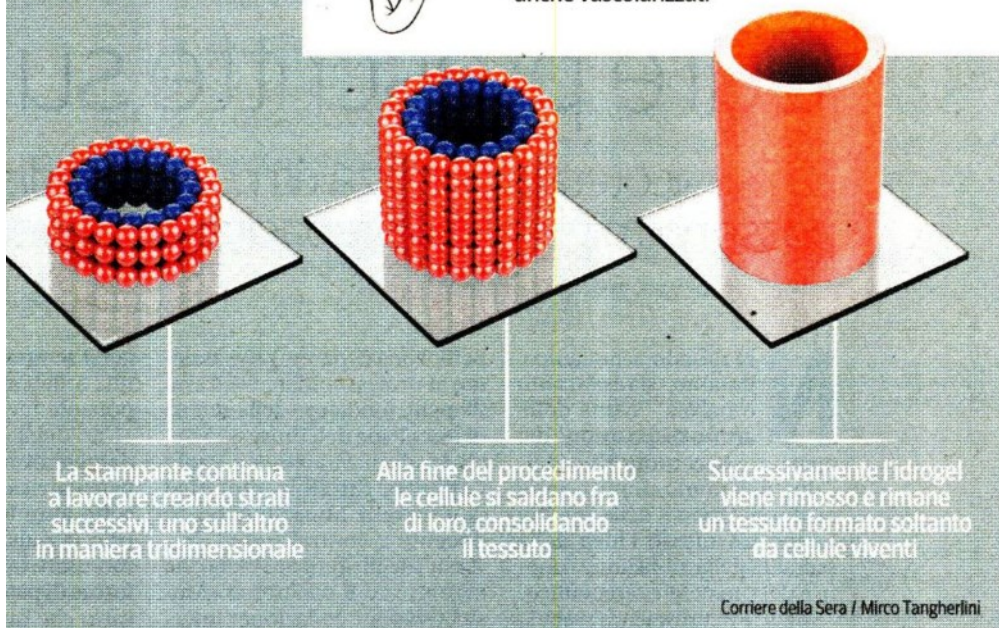
Ecco come si può utilizzare una stampante 3D per costruire un vaso sanguigno o un bronco. La stampante ha una o più cartucce, collegate con un ugello, che possono essere «caricate» con idrogel e con le cellule (del paziente per cui si vuole fabbricare il tessuto o l'organo). l'idrogel serve per costruire un'impalcatura sulla quale vengono poi depositate le cellule. Tutto il procedimento è guidato da un software, inserito nella stampante, nella quale sono registrate le misure dell'organo che si vuole fabbricare



LE TAPPE DELLA COSTRUZIONE DI UN ORGANO



- 1/ Costruzione di tessuti semplici come la cute
- 2/ Costruzione di organi in tre dimensioni, ma cavi come i vasi sanguigni
- 3/ Costruzione di organi solidi che siano anche vascolarizzati



Corriere della Sera / Mirco Tangherlini

La nuova medicina si stampa in «3D»

Grazie a questa tecnologia si costruiscono già modelli delle parti anatomiche su cui si deve operare per pianificare l'intervento nei minimi dettagli. E già vengono impiantate strutture piatte, tubolari e cave create nei laboratori. Il prossimo passo sarà realizzare organi solidi, come pancreas, rene e fegato, da usare nei trapianti

Una delle applicazioni già diffuse della tecnologia «3D» è la riproduzione delle parti anatomiche su cui si dovrà intervenire in base alle immagini fornite da Tac e Risonanza magnetica. In questo modo si può pianificare perfettamente il trattamento chirurgico

Modelli su misura per operare meglio

Ricerca

Si potrà stampare direttamente la pelle sulle ferite

Ricercatori americani della Johns Hopkins University di Baltimora e della Princeton University hanno costruito un originale orecchio bionico: prima hanno stampato in 3D il padiglione esterno con un biogel e con nanoparticelle di argento capaci di condurre il suono, poi hanno fatto crescere attorno a questo modello cellule cartilaginee: quindi, hanno inserito un'antenna capace di raccogliere i suoni e, teoricamente, di trasmetterli alla coclea e infine al

cervello. Non è certo un orecchio da trapiantare, ma l'esperimento ha dimostrato che è possibile, grazie alle stampanti 3D, combinare le opportunità offerte dalla biologia e dalle nanotecnologie. Alla Wake Forest University nel North Carolina, invece, hanno messo a punto un sistema per stampare direttamente la pelle su ferite o ustioni: una scansione rileva la profondità della lesione e quanti strati di cellule dovranno essere "stampati".

A. Bz.

Altri vantaggi
Una strategia che serve anche ai giovani specializzandi per imparare le procedure operatorie e ai pazienti per comprenderle

«Inchiostro biologico»

L'idea è quella di usare la materia vivente come materiale di stampa. Un programma che richiederà anni di lavoro nei laboratori

M

ina Khan è nata con un buco nel cuore. Un foro

nella parete che separa i due ventricoli così grande che i chirurghi non sapevano come richiuderlo. Era riuscita a sopravvivere fino a due anni, ma il sangue non circolava bene, le mancava il respiro e non riusciva a mangiare: stava rischiando la vita.

Così i chirurghi del St. Thomas Hospital di Londra hanno pensato di riprodurre una copia dell'organo, difetto compreso, basandosi su immagini ricavate da esami, come la risonanza magnetica o la tomografia, e utilizzando una stampante 3D: l'idea era quella di avere un modello su cui ragionare e decidere il da farsi. Hanno preso le misure del foro al millimetro, hanno costruito una specie di cerotto in Gore-Tex e lo hanno usato per chiudere il buco. Con estrema precisione e con successo. Ora Mina sta bene e ha ripreso a crescere.

È un esempio, uno dei tanti, di che cosa può fare il *bioprinting*, la possibilità, cioè, di usare le



stampanti 3D per riprodurre organi umani.

Kaiba Gionfriddo soffriva di tracheo-broncomalacia, una malattia che colpisce un bambino su 2000 e provoca il collasso della trachea: così l'aria non arriva ai polmoni. Anche lui rischiava la vita. A tre mesi, i medici americani del CS Mott Children's Hospital di Ann Arbor, nel Michigan, hanno pensato di trapiantargli una trachea costruita con una stampante 3D e fatta di un materiale capace di cambiare forma e di adattarsi alla crescita del bambino (l'esperimento è stato appena pubblicato sulla rivista *Science Translational Medicine*).

Le stampanti 3D possono, dunque, essere utilizzate per riprodurre parti (artificiali) di organi da impiantare. O, più semplicemente, per costituire modelli anatomici che servano da guida ai chirurghi quando operano.

Andrea Pietrabissa, che coordina la sezione di Chirurgia II al Policlinico San Matteo di Pavia, utilizza, nel 50 per cento degli interventi al pancreas e in tutti quelli sulla milza e sul rene, modelli anatomici ricostruiti in 3D sulla scorta delle tomografie del paziente.

«Quando pianifichiamo l'asportazione di un tumore al pancreas — spiega Pietrabissa — possiamo costruire un modello in scala uno a uno dell'organo, compreso il tumore. Grazie a questo, possiamo avere più informazioni sui rapporti spaziali del tumore con la ghiandola e con i vasi sanguigni, rispetto a quelle fornite dalla radiologia. Ma queste riproduzioni non servono solo al chirurgo che deve operare. Sono utili anche ai giovani specializzandi che devono apprendere le tecniche operatorie e ai pazienti che possono così capire meglio l'intervento e dare con maggiore consapevolezza il loro consenso informato».

Anche al Policlinico San Donato di Milano i chirurghi vascolari stanno sperimentando la stessa tecnica negli interventi sulle dissecazioni aortiche (la dissecazione aortica è una condizione che può comportare la rottura del vaso sanguigno).

Le stampanti in 3D funzionano utilizzando come inchiostro un materiale qualsiasi (per esempio il Gore-Tex, come nel caso di Mina, o una plastica biocompatibile per costruire i modelli di organi) che viene modellato, in tre dimensioni grazie a un programma, inserito nella stampante stessa, che dà la dimensione spaziale di quello che si vuole costruire.

Ma oltre a permettere di fabbricare su misura parti di organi (fatti di materiale sintetico) da utilizzare per impianti o a riprodurre strutture dell'organismo come guida per aiutare i chirurghi a operare, le stampanti 3D aprono ben altre prospettive.

L'idea è quella di usare la materia vivente (e non composti inorganici) come "inchiostro" delle stampanti con l'obiettivo finale di costruire, in laboratorio, organi umani da trapiantare. Un punto di arrivo che richiederà anni di lavoro, ma intanto nei laboratori si procede, passo dopo passo. E ci sono aziende che stanno investendo in questo settore come la Organovo negli Stati Uniti o la Fasotec in Giappone.

La Fasotec, che ha sede a Chiba, vicino a Tokyo, ha messo a punto un servizio di modellistica che replica gli organi umani in 3D, per consentire al chirurgo di fare pratica su un organo "iperrealistico" che ha le stesse dimensioni e caratteristiche di quello del paziente e anche le stesse malattie (un tumore per esempio), ma costruito con particolari gel: si chiamano modelli "wet", cioè umidi, che al tatto appaiono simili a quelli umani e sono anche in grado di sanguinare. È un sistema interessante che potrebbe ovviare alla scarsità di cadaveri per le sperimentazioni chirurgiche.

La Organovo, invece, è già riuscita a stampare un mini fegato che misura quattro per quattro per un millimetro: il procedimento richiede 45 minuti di tempo e altri due giorni perché le cellule possano crescere e maturare. E siamo solo agli inizi.

Adriana Bazzi

© RIPRODUZIONE RISERVATA

La «colla»

Una colla "intelligente" potrebbe essere utile per stampare organi in 3D. Un gruppo di ricercatori dell'University of Texas ha pensato di ricoprire nanoparticelle di polistirene con frammenti di Dna che hanno la capacità di legarsi fra loro, permettendo la formazione di una specie di gel. Questo materiale potrebbe essere utilizzato come impalcatura sulla quale far crescere le cellule.

Una vera novità presentata durante il XXXVI° Congresso SIME

Combattere i segni del tempo con l'uso della 'Biorivolumetria'

Volume naturale e rigenerazione per un totale effetto Anti-Ageing

DI PIERLUIGI MONTEBELLI

Un evento 'naturale' – quello dell'invecchiamento del viso – che purtroppo non esclude proprio nulla: interessa infatti tutti gli strati che lo compongono, dalla struttura ossea di sostegno, ai vari tessuti molli. “E il riassorbimento del tessuto osseo, maggiore in alcune aree – spiega il professor Andrea Alessandrini, specializzato in chirurgia Vascolare, Medicina e Chirurgia Dermo-Estetica, responsabile del Centro Polispecialistico S.A.S.N. del Ministero della Salute e Docente della Scuola Internazionale di Medicina Estetica della 'Fondazione Internazionale Fatebenefratelli' dell'Isola Tiberina di Roma – porta alla riduzione degli angoli glabellare, piriforme e mascellare con conseguente collasso dei tessuti molli ed obbiettivamente ad un appiattimento nella proiezione del viso”. In realtà, nel corso degli anni, ciò che si manifesta più precocemente ed è maggiormente responsabile delle modificazioni volumetriche del viso, sono le alterazioni che avvengono a livello dei compartimenti del grasso sottocutaneo. Infatti, la sua riduzione nel-

le aree dove è già presente in quantità moderata – tipo l'area temporale, quella frontale, la guancia e altre ancora – causerà l'effetto di scheletrizzazione, mentre in altre zone si avrà, sia per effetto della gravità con conseguente migrazione verso il basso, sia per un processo ipertrofico, un accumulo di grasso con formazione di pliche più o meno accentuate; ne sono un esempio la plica naso-labiale e la Jowl deformity. Si determina, dunque, uno squilibrio fra contenente in eccesso (cute) e riduzione del contenuto (grasso) con perdita della tridimensionalità del viso e comparsa di rughe e pliche. Dal punto di vista terapeutico bisognerà effettuare un accurato studio fisiognomico del viso e ripristinare una corretta distribuzione dei volumi intervenendo sulle aree che si presentano maggiormente ipotrofiche. Con l'obiettivo di intervenire su questo processo è stato messo a punto un metodo del tutto innovativo in medicina e chirurgia estetica che prende il nome di Biorivolumetria; la parola è sinonimo di volumizzazione e rigenerazione. L'obbiettivo è quello di associare ad una semplice azione volumetrica, una forte azione di rigenerazione. In

altre parole un trattamento anti-ageing vero e proprio. Ciò è possibile grazie all'utilizzo di speciali formulazioni a base di acido ialuronico purissimo, privo di residui proteici e solventi; il tutto è realizzato attraverso un esclusivo e brevettato processo chimico. La particolarità consiste nel fatto che l'acido ialuronico, cross-linkato con BDDE, contiene intrappolato al suo interno acido ialuronico nativo intercalato, in quantità diverse a seconda delle formulazioni. Quindi l'acido ialuronico cross-linkato può essere paragonato ad una sorta di scaffold che protegge e racchiude al suo interno HA biointerattivo. Tutto ciò rappresenta una grande evoluzione in medicina estetica, che si lascia alle spalle la pur importante ma semplice esperienza passiva attuata dal cosiddetto 'Filler' con cui spesso si è cercata la lunga durata della correzione con il rischio di compromettere il risultato estetico. Con la BIORIVOLUMETRIA si ottengono risultati naturali e, insieme, si previene e si cura il processo di invecchiamento della cute; “Non a chiacchiere – conclude Alessandrini – ma con riscontri documentati su migliaia di pazienti trattati”.

