

Ricerca

Ci sarà da fidarsi dei farmaci biosimilari?

a pagina 56

Terapie Presto fuori brevetto importanti cure biotecnologiche

Ci si potrà fidare dei nuovi farmaci biosimilari?

Si discute se le copie di molecole tanto complesse possano mantenerne l'efficacia

Farmacologia

Una sfida fondamentale per garantire la sostenibilità dei costi sanitari

Ogni molecola è prodotta da un singolo processo industriale e bastano piccole variazioni nella catena produttiva per cambiarne le caratteristiche

Prospettive

I farmaci biologici sono i più avanzati, quelli su cui si fa affidamento per affrontare alcune delle malattie più gravi

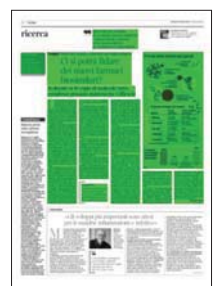
La vecchia aspirina è una molecola (acido acetilsalicilico) composta da 21 atomi. L'insulina ricombinante (ottenuta cioè attraverso le biotecnologie, copia conforme della sostanza naturale) è fatta di 788 atomi organizzati in 52 molecole. L'eritropoietina, un ormone anch'esso riprodotto in laboratorio, arriva a 4 mila atomi. Nei più evoluti farmaci biologici si arriva oggi a 20 mila.

Queste cifre spiegano chiaramente la differenza tra i farmaci tradizionali, figli della chimica, e quelli moderni, prodotti della biologia e costruiti elaborando cellule (del sangue o dei tessuti, da virus o tossine) attraverso complicate tecniche di purificazione e di ingegneria genetica (la più importante è quella del DNA ricombinante). I farmaci cosiddetti biologici costituiscono ancora oggi solo il 30% del mercato (erano l'11% nel 2000), ma sono quelli più avanzati, quelli su cui si fa affidamento per affrontare alcune delle malattie più gravi: il can-

cro innanzitutto e malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, il lupus, la sclerosi multipla, le malattie infiammatorie dell'intestino, la psoriasi. E sono soprattutto i farmaci del futuro.

Ora il problema che si pone è il seguente: è possibile "copiare" molecole così complesse, ottenere dei "replicanti" che abbiano lo stesso valore terapeutico? La questione non è solo accademica o inerente al marketing delle aziende farmaceutiche. Perché i farmaci biologici, tra i tanti pregi, hanno anche un importante difetto: sono molto cari. Sono la causa principale dei piani e delle lamentele di direttori sanitari, Asl e amministrazioni regionali per la loro incidenza attuale, e soprattutto futura, sui bilanci. E non solo in Italia. Il poter disporre di copie valide, e meno costose, potrebbe alleviare la sofferenza economica dei sistemi sanitari. Si possono realizzare insomma i farmaci "biogenerici", che vengono denominati biosimilari?

La questione si pone, a maggior ragione, perché sono già scaduti i brevetti dei primi biologici (a cominciare dall'insulina, nel 2001) e ora si attende la scadenza di molte importanti molecole. I primi cinque biologici oggi più venduti (tutte molecole dai nomi complicati che finiscono in "mab") scadranno tra il 2014 e il 2018. Biosimilari, dunque, esistono già, ma si prevede un'esplosione del mercato di questa classe di farmaci (da 243 milioni di dollari attuali a 3,7 miliardi nei prossimi cinque anni) via via che si libererà una trentina di brand.



Al di là degli aspetti economici, medici e amministratori sanitari, ed è questa la questione più importante, si chiedono se ci si potrà fidare dei biosimilari. Su questo tema è in corso un dibattito analogo, ma ancora più complesso, a quello che ha accompagnato per anni la contrastata crescita dei generici.

Esiste in primo luogo un problema di sicurezza. «Le molecole dei biologici sono grandi, complesse e instabili — spiega Martin Van Trieste, vice presidente e responsabile del controllo di qualità della Amgen, azienda californiana che è stata tra i pionieri nella ricerca e produzione di farmaci biologici —. Ogni molecola è prodotta da un singolo processo industriale e bastano piccole variazioni nella catena produttiva per cambiarne le caratteristiche. È quindi praticamente impossibile produrre farmaci identici. Ci sono inoltre problemi di contaminazione, non solo nella produzione ma anche nel trasporto, aggravati dal fatto che la produzione è globalizzata. Da una singola fabbrica il farmaco va in tutto il mondo e d'altra parte i principi attivi arrivano da tutto il mondo. Negli Stati Uniti, l'80% delle sostanze arriva da fuori, da almeno 150 Paesi».

Gli allarmi riguardanti biologici

contaminati o falsi sono frequentissimi: l'ultimo in ordine cronologico riguarda un farmaco antitumorale, importato negli Usa, forse proveniente dalla Turchia. Famoso è il caso che nel 2008 riguardò l'eparina: allora una malattia colpì i maiali cinesi, che erano i principali "fornitori" del principio attivo, ricavato dalle loro mucose; ne seguì un rialzo mondiale del prezzo, che spinse alcuni fornitori ad adulterare la sostanza alla base dei farmaci.

Il secondo problema riguarda la reale efficacia di questi nuovi generici. Visto che è impossibile (su questo tutti concordano) realizzare copie identiche dei biologici, - tant'è che si chiamano "biosimilari" - che cosa garantisce medici e pazienti sul fatto che funzionino davvero come le molecole originali? L'Europa, per prima, ha emanato nel 2005 linee guida per l'approvazione dei biosimilari, recepite anche dall'Italia, gli Stati Uniti solo da pochi mesi, al termine di lunghe discussioni e diatribe, che sono comunque significative delle difficoltà incontrate. L'idea di fondo è che i biosimilari (come i generici) non devono seguire le normali procedure che accompagnano l'approvazione dei nuovi farmaci, ma devono dimostrare la loro equivalenza terapeutica ai

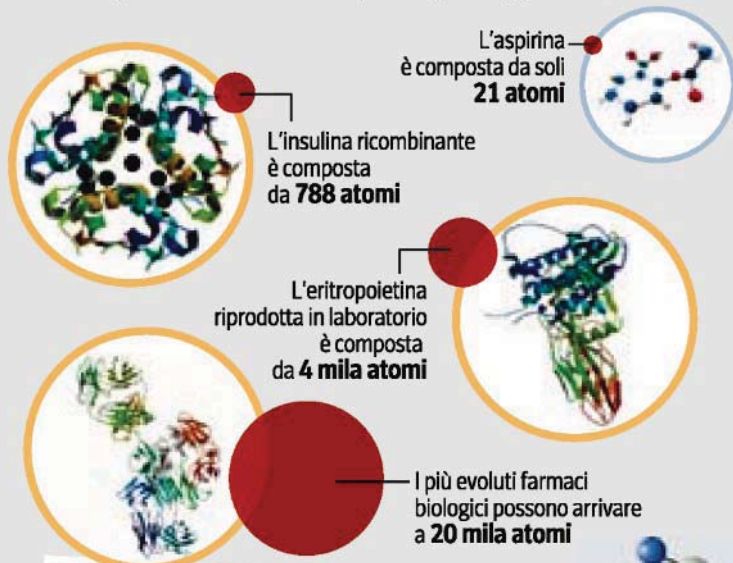
farmaci di marca che vanno ad affiancare. Ma i biologici sono molto diversi fra loro, sono spesso molto specifici e la loro efficacia dipende molto dall'appropriatezza del loro uso e talvolta sono anche contestati per lo scarso vantaggio terapeutico che offrono a fronte di costi molto elevati. I biosimilari, insomma, andranno a complicare un quadro già molto articolato.

«In verità ci sono almeno due tipi di biosimilari — dice Silvio Garattini, direttore dell'Istituto Mario Negri e presidente della commissione Ricerca e Sviluppo dell'Aifa —. Per quelli più semplici, a struttura chimica ben definita, come l'insulina o l'ormone della crescita, possono bastare le stesse regole dei generici. Per gli altri più complessi occorrono per l'approvazione studi clinici di confronto con i farmaci di marca. In qualche caso questi test non saranno semplici, perché richiederanno tempo. Saranno questi test comunque a tagliare la testa al toro: una volta superati, non ci sarà motivo per preferire l'uno o l'altro farmaco». Se la qualità, insomma, verrà garantita, la salute potrà essere difesa a un costo più basso, con una riduzione, prevista nel lungo periodo, di circa il 30 per cento.

Riccardo Renzi

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Principi attivi sempre più grandi

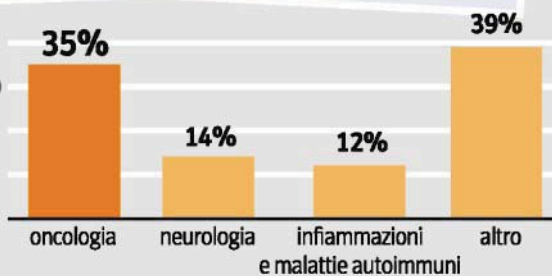


I 5 farmaci biologici più venduti

Molecola	Impiego terapeutico	Anno di scadenza del brevetto
• Infliximab	Per l'artrite reumatoide	2011 (USA) 2014 (5 Paesi europei)
• Bevacizumab	Per il carcinoma del colon retto	2019 (USA) 2018 (Europa)
• Rituximab	Per il linfoma non-Hodgkin	2016
• Adalimumab	Per l'artrite reumatoide	2016 (USA) 2018 (5 Paesi europei)
• Trastuzumab	Per il tumore alla mammella	2015 (USA) 2014 (Europa)

Fonte: Nature, Novembre 2010. Vol. 468

Le principali aree di impiego dei medicinali biotecnologici



D'ARCO

L'intervista

«Gli sviluppi più importanti sono attesi per le malattie infiammatorie e infettive»



I biosimilari costeranno meno degli originali: i prezzi dei farmaci-copia saranno più bassi del 20-25 per cento

Molecole sempre più potenti e specifiche: «Soprattutto nel settore oncologico, si vedranno più farmaci che servono a trattare tipi specifici di cancro, tanti per pochi pazienti. È un vantaggio per i malati, perché saranno sempre più quelli per i quali il farmaco è realmente mirato e meno quelli per i quali non è del tutto adeguato, con maggiori effetti collaterali. È invece un problema per l'industria, perché la produzione si complica».

A tratteggiare questo scenario futuro dei farmaci biologici è Fabrizio Bonanni, fiorentino, vice presidente esecutivo della Amgen, azienda farmaceutica americana che è stata tra i pionieri nel campo dei biologici. Bonanni non si sente esattamente un "cervello in fuga", ma semplicemente un manager dal lungo percorso professionale a livello internazionale: dall'Università di Firenze («ottima preparazione», dice) al Massachusetts Institute of Technology, a un ruolo dirigente in una farmaceutica europea e poi di nuovo in America, in un'industria d'avanguardia.

In quali settori medici ci sarà il maggior sviluppo dei farmaci biologici?

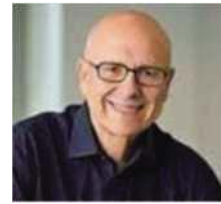
«Oltre all'oncologia, quello delle malattie infiammatorie, infettive e metaboliche. Noi non ci occupiamo delle infezioni, ma riponiamo grandi speranze in un biologico, in fase avanzata, che serve a ridurre il colesterolo con un meccanismo del tutto nuovo e in uno per trattare l'osteoporosi».

Avete deciso di produrre anche biosimilari: perché la Amgen, che ricerca e sviluppa gli originali, vuole fare anche le "copie"?

«Perché le sappiamo fare bene, certamente meglio di chi magari comincia adesso. Noi siamo degli specialisti nel campo dei biologici, non si vede perché dovremmo lasciare il mercato ad altri. Per produrre biosimilari, inoltre, non occorre dimostrare l'utilità clinica, basta accertare che il prodotto è ugualmente efficace rispetto all'originale e noi possiamo farlo mantenendo un'alta qualità. È bene poi che siano grandi aziende a produrre biosimilari, destinati a curare malattie gravi, perché non succeda quello che sta avvenendo con i generici. Nello scorso anno negli Usa si è verificata una carenza di oltre 200 prodotti, perché le piccole aziende spostano la produzione su quelli al momento più remunerativi e così "scompaiono" farmaci anche molto utili. Noi che facciamo biologici pensiamo che ci debba essere un impegno etico verso i pazienti a continuare a fornire le molecole che servono».

Con i biosimilari si verificherà finalmente una diminuzione del prezzo dei biologici?

«È certamente prevista una discesa e l'esperienza europea degli ultimi due-tre anni lo dimostra. Ma non sarà una discesa spettacolare, i prezzi dei biosimilari saranno più bassi del 20-25%. Per produrli si richiedono comunque studi clinici, anche lunghi, con costi di produzione più alti di quelli dei generici».



Fabrizio Bonanni è vice presidente esecutivo della Amgen, farmaceutica americana «pioniera» dei biologici

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Contraffazioni

Materie prime sotto attenta sorveglianza

Oggi pare che il miglior investimento criminale sia quello dei farmaci contraffatti. Secondo una statistica americana, con mille dollari se ne possono guadagnare 10 mila vendendo dvd falsi, 100 mila spacciando droga, fino a un milione fabbricando e commercializzando farmaci falsi. Questa proporzione dà un'idea di quanto sia remunerativo e appetibile questo mercato clandestino, che nell'ultimo decennio è in crescita esponenziale. La truffa si diffonde a diversi livelli. Ci sono i veri e propri falsi, confezioni "taroccate" contenenti, nella migliore delle ipotesi, sostanze inerti, che circolano in vendita diretta soprattutto nei Paesi in via di sviluppo (dove non è organizzata la tracciabilità del farmaco), o via internet in un mercato globalizzato e difficilmente controllabile. Ma ci sono anche le contraffazioni che riguardano le materie prime utilizzate per fabbricare i farmaci, "sostituite" da sostanze meno costose o di scarto o contaminate. In questi casi sono le stesse

aziende produttrici "vittime", ma in ogni caso responsabili, delle truffe. Per i farmaci biologici si utilizzano spesso materiali costosi e di difficile reperimento e per questo sono particolarmente minacciati. «Siamo di fronte a uno scenario criminale, molto preoccupante — conferma Fabrizio Bonanni, vice presidente esecutivo dell'azienda farmaceutica americana Amgen —. Nel mercato globalizzato, le materie prime passano attraverso una complicata catena di intermediari, per cui è difficile risalire alla provenienza reale. Ci sono Paesi in cui la produzione è poco o mal controllata, come la Cina. Noi cerchiamo, per esempio, di non utilizzare materie prime cinesi, ma è sempre possibile che ci arrivino di rimbalzo da altri Paesi, sotto altre etichette. Occorre quindi una sorveglianza continua. Anche per questo è importante che il mercato dei biosimilari sia in mano a chi ha più esperienza, anche nel controllo di qualità».



Alimentazione Il successo mondiale dell'aspartame e i dubbi dagli ultimi studi sugli effetti delle sostanze ipocaloriche

Il dossier europeo sui dolcificanti artificiali

Gli esperti

A settembre si pronunceranno gli esperti della Ue

Il ministro della Salute Renato Balduzzi vorrebbe far pagare una tassa extra alle industrie alimentari che producono bevande o merendine con troppo zucchero. Storia già vista: peserà sul consumatore finale. L'idea potrebbe produrre l'effetto di agevolare l'industria dei dolcificanti artificiali e quindi incrementare la vendita dei prodotti a basso contenuto calorico, cosiddetti light e diet. Tra l'altro, i dolcificanti artificiali — aspartame, sucralosio, acesulfame k, ciclamato e neotame — costano meno dello zucchero.

Se di obesità si deve parlare, gli esperti arruolati dal ministro dovrebbero aggiornarsi su alcuni studi importanti sulla sindrome metabolica, associata sia al consumo di bevande dolci ma anche a quelle dolcificate con edulcoranti ipocalorici. Com'è possibile essendo queste ultime prive di calorie? E com'è possibile che gli allevatori di maiali uniscano aspartame alla dieta dei piccoli suini destinati all'ingrasso?

La storia di questo dolcificante parte da lontano e l'autorizzazione alla commercializzazione da parte dell'Fda fu un percorso lungo e tortuoso che si sbloccò nel 1980. Quell'anno Reagan cambiò il direttore della *Food and drug administration*, e per Donald Rumsfeld, all'epoca amministratore delegato della casa produttrice di aspartame, nonché rappresentante politico di Regan per il Medio Oriente, le cose cambiarono. Un organo terzo visionò le ricerche, che fino al quel momento erano state bocciate, e decretò che l'aspartame era sicuro. Da allora divenne l'edulcorante più

diffuso al mondo, si trova in quasi 5.000 prodotti, dalle gomme da masticare alle bevande, dal dentifricio ai farmaci pediatrici. Ma cosa c'era scritto esattamente su quelle carte, che arrivarono anche al nostro ministero della Salute? Oggi, alla richiesta di visionare i documenti sulla base dei quali fu autorizzato il consumo di aspartame in Italia nel 1982, il ministero ha risposto così: «Non si sa dove siano finite. Abbiamo fatto come direzione quattro traslochi e ad ogni trasloco si è sempre riunita una commissione per la valutazione anche di...» buttarli via.

Dopo 30 anni l'Agenzia per la sicurezza alimentare dell'Unione Europea (Efsa), su ordine della Commissione europea e a seguito della pressione di alcuni parlamentari e media stranieri (*Le Monde* in particolare), deve aprire il dossier sull'aspartame. È una storia che potrebbe chiudersi a settembre, almeno per l'Europa, quando gli esperti dell'Efsa (che ha sede a Parma ed è associata ormai alla gaffe di Berlusconi «Io ebbi a fare la corte alla presidente della Finlandia, perché quando si insegue un risultato si devono usare tutte le arti») si pronunceranno. Da esaminare c'è una lunga serie di problematiche associate all'aspartame. Quel che sappiamo è che questo apparato che deve proteggere il consumatore, e costa 80 milioni di euro l'anno, consente a ben 4 rappresentanti dell'industria agroalimentare di sedere nel cda e alla metà degli esperti di avere conflitti di interesse.

Nel frattempo l'Istituto di ricerca Ramazzini di Bologna ci anticipa i risultati di una ricerca circa i potenziali effetti cancerogeni di un altro, sempre più diffuso, edulcorante: il sucralosio.

Sabrina Giannini

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Sott'accusa

L'aspartame ha le stesse calorie dello zucchero, ma è 200 volte più dolce: ne bastano quindi piccole quantità per dolcificare. Scoperto nel 1965, approvato solo nell'81 per i sospetti di tossicità e di cancerogenicità. Sotto accusa il metanolo che libera nell'organismo



SCATTATA LA LIBERALIZZAZIONE (E LE POLEMICHE). COOP: «LI VENDEREMO, MA PER UN VERO RISPARMIO DOVEVANO ESSERE DI PIÙ»

LA MEDICINA? Al supermercato

Ecco i 230 prodotti acquistabili anche non in farmacia

IL CASO

GIULIANO GNECCO

GENOVA. Il provvedimento è nato con l'obiettivo di far risparmiare: sulla Gazzetta Ufficiale è stato pubblicato l'elenco dei 230 farmaci di fascia C (a carico totale dei cittadini) scelti dal Ministero della Salute che da oggi potranno essere venduti senza ricetta anche nelle parafarmacie e negli spazi dedicati (*corner*) della grande distribuzione. Non si tratta di medicinali generici, ma prodotti di marca (vedi lista qui sotto): per venderli sarà sempre necessaria la presenza di un farmacista e occorrerà allestire strisce di cortesia per garantire la privacy, spazi appositi e insegne riconoscibili e non ingannevoli, comunque di colore diverso dal verde.

Lo scopo è favorire la concorrenza, tra farmacie, parafarmacie e super-

mercati su una serie di prodotti, alcuni dei quali hanno un vasto mercato. E questa concorrenza dovrebbe generare, almeno in teoria, un prezzo inferiore per la clientela. Eppure c'è chi è pronto a giurare che le speranze di risparmio dei consumatori rischiano di andare deluse. Sottolinea Mauro Bruzzone, vice presidente di Coop Liguria, dove i farmaci liberalizzati arriveranno a settimane, a partire dai punti vendita più ampi: «Siamo insoddisfatti di queste misure. Ancora recentemente in un incontro alla Facoltà di Economia è stato detto che queste sono finte liberalizzazioni. Siamo obbligati ad avere farmacisti nei nostri *corner*, che dovranno seguire gli aggiornamenti previsti dall'Ordine. Terremo questi prodotti, ma il provvedimento non va incontro alle esigenze dei consumatori, bensì a quello della lobby dei distributori dei farmaci». Se la grande distribuzione piange, le farmacie certo non ridono: «È l'ennesimo *step* per distruggere il

sistema delle farmacie. È un progetto chiaro e preciso per far entrare il capitale - denuncia Francesco Turrin, vicepresidente di Federfarma Liguria - Non credo che questa novità determinerà una riduzione dei prezzi, anche perché i costi di gestione crescono».

Neppure i medici di famiglia vedono grossi vantaggi per i pazienti: «Secondo me il problema è il rapporto fra medico e paziente - nota Francesco Prete, segretario dei Medici di Medicina Generale - Se c'è un rapporto corretto, prima di prendere qualunque farmaco, anche un prodotto erboristico, il paziente chiede a noi. E questo vale nella maggioranza dei casi». Obietta Giuseppe Scioscia, presidente del forum nazionale delle parafarmacie: «La lista dei medicinali che potranno essere venduti nelle parafarmacie senza ricetta medica, il cosiddetto *delisting*, rappresenta l'ennesima presa in giro». Addetti ai lavori infelici e scontenti. La speranza è che, alla fine, sorridano almeno i consumatori.

gnecco@ilsecoloxix.it



L'ANALISI. TRA CARTELLE CLINICHE ON LINE E TELE-DIAGNOSI, UNA RIVOLUZIONE SCIENTIFICA E CULTURALE

LA SANITÀ ELETTRONICA UN RISPARMIO DI 15 MILIARDI SE IL PAZIENTE SI CURA A CASA

Adelfio Elio Cardinale

Una recente indagine del Fondo monetario internazionale prevede, per l'Italia, che l'invecchiamento demografico con un aumento di soli tre anni della vita media determinerà nel 2050 una spesa per welfare e sanità pari al 50 per cento del Pil.

Un peso insostenibile per qualunque Stato, una possibile futura emergenza, capace di rendere fragile la convivenza civile. Il governo, fin d'ora, sta delineando eque soluzioni praticabili, che consentano in ogni caso di conciliare qualità del servizio e controllo della spesa.

Una prima urgenza necessaria è l'innovazione, che presenta una frontiera strategica: la sanità elettronica (o e-health o virtual-health) che permette deospedalizzazione, telemedicina, ricette elettroniche, trasmissione on-line di certificati medici, dematerializzazione dei documenti sanitari.

Oggi la medicina, nel nostro Paese, è spesso arroccata nel fortino di posizioni paternalistiche non evolutive e dinamiche, incentrate sull'identificazione dell'assistenza solo con l'ospedale. Un retaggio millenario.

Nel Medioevo la «Domus Hospitalis» dava rifugio a stranieri, pellegrini, poveri, malati e il significato di ospedale coincideva con quello di albergo. Nei conventi il luogo di degenza si chiamava «infirmatorium», da cui deriva il termine odierno di infermeria. L'ospedale garantiva accoglienza e assistenza fino alla morte. Non era previsto il ricovero temporaneo.

Bisogna profondamente modificare questa concezione e puntare sulla deospedalizzazione protetta, spostando il focus dell'assistenza dai nosocomi al territorio. Dimissione rapida e continuazione della degenza a casa del paziente, seguito e monitorato dal personale medico e dai professionisti dell'area sanitaria della stessa struttura pubblica. Un modello assistenziale incentrato sul cittadino.

Purtroppo l'Italia non è all'avanguardia per investimenti in sanità digitale, anche se l'attuazione dell'e-health nel nostro Paese sta procedendo con notevole dinamismo, con grandi progetti a livello centrale, promossi e spronati dal ministero della Salute.

Nel 2011 si è speso solo l'1 per cento della spesa totale sanitaria per virtual-health: vale dire circa un miliardo, 22 euro per abitante, contro una media del 3 per cento dei principali Paesi europei, Inghilterra e Svezia in testa.

Le iniziative nelle nostre regioni sono molto discontinue. In cinque regioni (Lombardia, Trentino, Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Emilia Romagna, Liguria) la sanità virtuale è già di fatto realtà. Nel Mezzogiorno 4 regioni sono ferme all'era preinformatica (Lazio, Campania, Molise e Calabria). Le altre aree geografiche hanno cominciato a lavorare nel settore, anche se le dotazioni informatiche, se presenti, vengono utilizzate solo per la gestione amministrativa.

Una sanità digitale comporta, in estrema sintesi, 9 aree fondamentali: cartella clinica elettronica; dematerializzazione dei documenti sanitari; gestione informatizzata dei farmaci, per evitare spechi o errori nelle fasi di prescrizione e allestimento di terapie, come di recente purtroppo è avvenuto a Palermo; servizi digitali al cittadino, con centro unico di prenotazioni; fascicolo sanitario elettronico, oggetto di intesa da parte della Conferenza Stato-Regioni dal febbraio 2011; sanità mobile attraverso tablet, braccialetti, smartphone che eliminano le barriere spazio-temporali; sistemi di governo clinico, con particolare impatto sulla gestione del rischio; assistenza, diagnosi e cura dei pazienti in remoto, attraverso tele-monitoraggio, tele-diagnosi, tele-radiologia, quest'ultima in fase di tumultuosa evoluzione e realizzazione; soluzioni digitali per la medicina sul territorio e l'assistenza domiciliare. Una miniera di dati e informazioni crociate di enorme valore anche epidemiologico.

Il Consiglio superiore di sanità ha costituito - il 24 febbraio 2011 - un gruppo di lavoro per predisporre linee-guida nazionali per servizi, modelli, processi, tassonomie di telemedicina. Questo tavolo tecnico deve analizzare gli aspetti relativi giuridici e regolamentari, nonché la protezione dei dati personali sulla base del parere del Garante, in applicazione dei principi di «necessità, pertinenza, non eccedenza» previsti dalle normative.

Secondo la School of Management del Politecnico di Milano e Confindustria, il risparmio prodotto alla sanità elettronica - con riferimento solo a deospedalizzazione, telemedicina, ricetta digitale e fascicolo sanitario - è valutato, una volta a regime, in 15 miliardi di euro l'anno. Un solo esempio esplicativo. Il costo medio della degenza ospedaliera nel Sistema sanitario nazionale è pari a 500 euro al giorno, contro i 70 dell'assistenza domiciliare.

Occorre certamente un lavoro pedagogico tenace, con un sovvertimento culturale. L'umanità ha attraversato tre tempi nella comunicazione e trasmissione di dati: la fase chirografica o manoscritta, il cui inizio risale a 6000 anni addietro; la rivoluzione di Gutenberg nel XV secolo, con l'invenzione della stampa a caratteri mobili; l'epoca elettrica ad elettronica dal telegrafo al computer, Internet e



web 2.0.

L'evoluzione in sanità è molto più facile per i nativi «digitali». Per gli altri - nipoti di Gutenberg e nativi «analogici» - l'adattamento dottrinale e tecnologico sarà più ostico e complesso.

L'avanzamento dell'uomo non si può arrestare, né avere una fase di stallo. Dobbiamo andare avanti in un'impresa culturale non semplice, superando improduttiva autoreferenzialità con nuova metodologia digitale.