

## Asma, antibiotici in gravidanza possono aumentare il rischio nel bambino



25 luglio 2015

L'esposizione agli antibiotici durante la gravidanza potrebbe aumentare il rischio di asma e respiro sibilante nel bambino, in modo più marcato negli ultimi due trimestri. È questa la conclusione di una metanalisi di 10 studi osservazionali (sette di coorte e tre caso-controllo) pubblicata di recente sulla rivista **Pediatric Allergy and Immunology**.

Gli antibiotici sono tra i farmaci più utilizzati durante la gravidanza. Tuttavia, spiegano nell'introduzione Desheng Zhao e gli altri autori, tutti della Anhui Medical University di Hefei, in Cina, non è ancora chiaro quali siano la natura e l'entità dell'associazione tra esposizione in utero a questi farmaci e rischio di sviluppare asma/respiro sibilante durante l'infanzia.

Una precedente metanalisi, pubblicata nel 2011, aveva incluso solo tre studi e aveva diversi limiti, sottolineano Zhao e i colleghi, tra cui non aver tenuto conto di potenziali fattori confondenti.

Per vederci più chiaro, i ricercatori hanno dunque effettuato una metanalisi più ampia, cercando nei database PubMed, Medline e China National Knowledge Infrastructure (CNKI) gli studi di coorte e caso-controllo pubblicati fino al 10 settembre 2014 in cui si fosse valutata l'associazione tra impiego di antibiotici durante la gravidanza e rischio di asma/respiro sibilante nella prole.

Combinando i dati di questi studi, gli autori hanno calcolato che l'esposizione agli antibiotici durante la gravidanza era associata a un aumento significativo, pari al 20%, del rischio di asma/respiro sibilante nei figli (OR pari a 1,20 (IC al 95% 1,13-1,27). Tutti questi lavori, tuttavia, presentavano un'eterogeneità significativa.

Zhao e i colleghi hanno quindi eseguito una metanalisi più ristretta, escludendo gli studi che non soddisfacevano determinati requisiti di qualità. Così facendo, hanno limitato l'analisi ai sei studi qualitativamente migliori e hanno ottenuto un OR pari a 1,18 (IC al 95% 1,11-1,26).

Infine, hanno analizzato l'aumento del rischio associato all'uso di antibiotici da parte della futura mamma in funzione del trimestre della gravidanza in cui avveniva l'esposizione. Hanno così trovato un'associazione significativa tra uso di questi farmaci e rischio di asma/respiro sibilante nei bambini durante il secondo trimestre (OR 1,14; IC al 95% 1,01-1,29) e il terzo trimestre (OR 1,33; IC al 95% 1,11-1,60), ma non durante il primo 1,09 (IC al 95% 0,92-1,29).

Alla luce di questi risultati, i ricercatori cinesi concludono che la loro metanalisi fornisce evidenze che l'uso di antibiotici durante la gestazione potrebbe essere associato a un maggior rischio di asma/respiro sibilante durante l'infanzia.

Tuttavia, Zhao e i colleghi riconoscono che, date le limitazioni del lavoro, tra cui la possibilità di fattori di confondimento residui come l'asma della madre, servono ulteriori studi prospettici di ampie dimensioni in cui si tenga adeguatamente

conto di questi potenziali bias per analizzare meglio quest'associazione e stabilire se vi sia o meno un nesso causale.

D. Zhao, et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: a meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; doi: 10.1111/pai.12436.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.12436/abstract;jsessionid=C43997FDA3C1DC8FAB32573C3C0A46B2.f04t04>

[chiudi questa finestra]

## NEWS APPROFONDIMENTO

# Malattie metaboliche: nuovo screening neonatale obbligatorio



di **Barbara Hugonin**,  
ricercatrice  
pediatrica  
a Firenze

★ Lo screening neonatale per le malattie metaboliche può consentire la tempestiva scoperta e la conseguente cura per uno svariato numero di disturbi. Questo test, che può essere effettuato entro le 48-72 ore dalla nascita del bambino mediante un prelievo di sangue dal tallone, purtroppo è obbligatorio in Italia solo per tre patologie: fibrosi cistica, fenilchetonuria e ipotiroidismo congenito. La Regione Toscana è stata la prima ad aver avviato nel 2004 un programma allargato obbligatorio a tutti i nuovi nati, relativo a circa 40 patologie. Le Marche da gennaio 2015 hanno avviato un programma

di screening metabolico allargato, mentre altre regioni tra le quali il Veneto, si stanno muovendo in tale direzione, anche se al momento, nonostante le ripetute proposte di legge, non è stato ancora realizzato un progetto esteso in tutta Italia. In Abruzzo, Basilicata, Sardegna e Puglia non viene effettuato alcuno screening alla nascita!

### Che cosa cambia con il decreto legge

★ A partire dal 2015 sono stati stanziati circa dieci milioni di euro annui, da ripartire in maniera equa tra le regioni italiane, per effettuare uno screening neonatale esteso obbligatorio per tutti i nuovi nati. Lo screening neonatale è stato inserito nei nuovi Lea (Livelli essenziali di assistenza) e nel nuovo decreto ministeriale, in attesa di approvazione da parte delle regioni, ed è stato esteso a ben 53 patologie metaboliche. Il progetto prevede che esistano dei Centri di riferimento in grado di raccogliere i campioni ematici al massimo entro le 72 ore dalla nascita, effettuare gli esami e coordinare la consulenza genetica, ove necessaria, e la formazione di personale altamente specializzato. Al momento in Italia esistono circa 32 centri, ma non esiste un coordinamento generale e le leggi in materia variano da regione a regione.



### IL MODELLO USA: UN ESEMPIO VIRTUOSO

★ Negli Stati Uniti, il test neonatale viene effettuato obbligatoriamente per circa 60 patologie, 40 di esse sono le stesse che vengono diagnosticate (ove presente lo screening esteso) in Italia; oltre a esse se ne studia un gruppo (20) chiamato "secondary target". Questa distinzione ha permesso di svolgere un lavoro capillare sulle malattie da errori congeniti del metabolismo, portando a grossi risultati, quali la diagnosi precoce di una forma di autismo causato da un deficit di creatina cerebrale (Garnt). Inoltre, è al vaglio la proposta di inserire nel gruppo delle patologie diagnosticabili la Distrofia muscolare di Duchenne, la Sma e la Malattia di Pompe. Investire in un programma di diagnostica esteso, oltre che per i malati, sarebbe vantaggioso anche per il sistema sanitario, poiché si potrebbero risparmiare molte risorse economiche. Il piano nazionale promosso dal ministero della Salute italiano dovrebbe essere un punto di partenza per uniformarci a Paesi nei quali lo studio delle malattie rare non è considerato un ambito marginale.

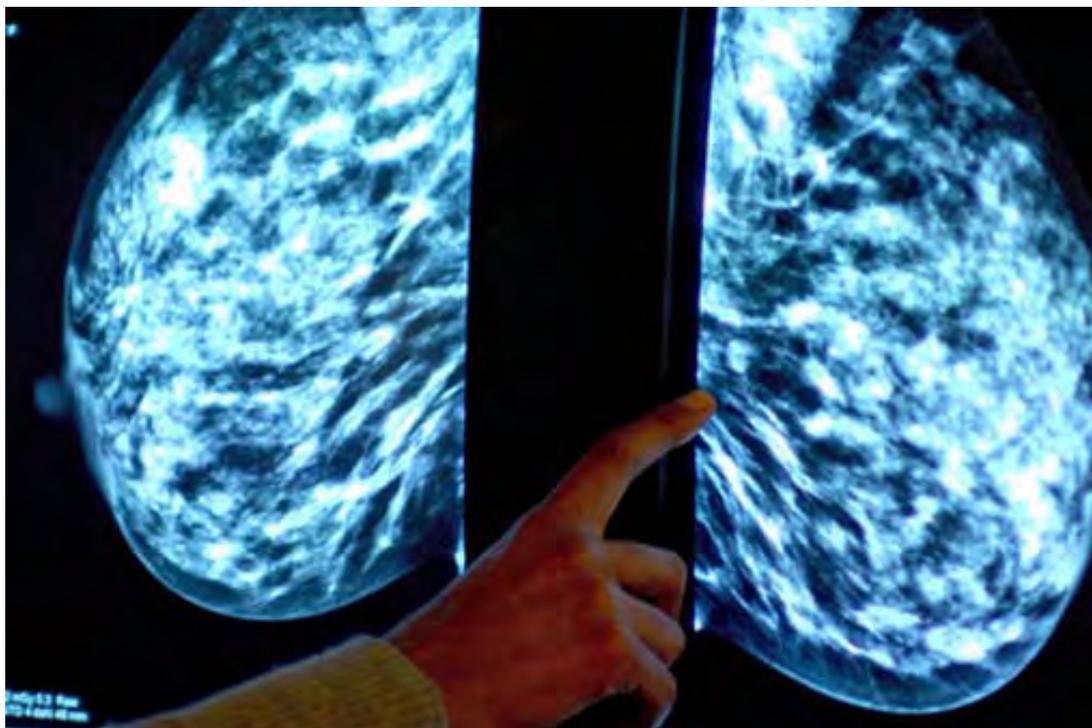
## LE MALATTIE PRESE IN ESAME

Il test sarà esteso a 53 patologie, classificabili in diversi gruppi: il disturbo del metabolismo degli amminoacidi (per esempio, Tirosinemia); le alterazioni del metabolismo delle lipoproteine (per esempio, Deficit del trasporto della carnitina); i disturbi del ciclo dell'urea (per esempio, Citrullinemia, Arginemia); i disturbi del metabolismo dei carboidrati (per esempio, Galattosemia). Quando un neonato è positivo a una malattia metabolica, è necessario effettuare una prova di conferma al termine della quale è possibile pianificare una cura.

Per questo è importante che la legge renda possibile l'accesso allo screening metabolico a tutti i nuovi nati, indipendentemente dal luogo di nascita.

## PIÙ POSSIBILITÀ DI DIAGNOSI E CURA PER MOLTE PATOLOGIE RARE

## Cancro al seno iniziale HER2+, HR+: TDM-1 meglio di trastuzumab



25 luglio 2015

Il trattamento neoadiuvante con TDM-1 si è dimostrato efficace nel trattamento del cancro al seno HER2-positivo e positivo ai recettori ormonali (HR), associato o meno alla terapia endocrina, rispetto a quello con trastuzumab più la terapia endocrina in uno studio di fase II presentato di recente al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Il lavoro è un sottostudio dello studio WSG-ADAPT, che ha coinvolto circa 5000 donne. Il sottostudio ha riguardato 376 pazienti con un cancro al seno in stadio iniziale HER2-positivo e HR-positivo, ma al congresso americano sono stati presentati i risultati di un'analisi ad interim relativa a 130 di queste pazienti.

Le partecipanti sono state sottoposte per 12 settimane a una terapia neoadiuvante che in un braccio, formato da 37 pazienti, era costituita da TDM-1 (3,6 mg/kg ogni 3 settimane) in monoterapia, in un secondo braccio, formato da 48 pazienti, da TDM-1 più la terapia endocrina (tamoxifene nelle donne non ancora in menopausa, un inibitore dell'aromatasi in quelle in postmenopausa) e in un terzo braccio, di 45 pazienti, da trastuzumab più la terapia endocrina.

Presentando i dati, Nadia Harbeck, dell'Università di Monaco di Baviera, ha sottolineato che il campione non era una popolazione a basso rischio, oltre la metà delle partecipanti era in premenopausa e circa la metà aveva tumori più grandi di 2 cm.

La percentuale di risposta patologica completa, definita come assenza di tumore invasivo al seno e nei linfonodi, è risultata del 40,5% con TDM-1 in monoterapia, 45,8% con la combinazione di TDM-1 e la terapia endocrina e solo 6,7% con trastuzumab più la terapia endocrina ( $P < 0,001$  per entrambi i bracci trattati con TDM-1 rispetto al braccio trattato con trastuzumab). La Harbeck ha detto che questi numeri sono abbastanza in linea con quelli ottenuti in altri trial su questa sottopopolazione.

Da notare che i risultati ottenuti con TDM-1 sono stati diversi a seconda dello status menopausale, ma solo nel braccio trattato con TDM-1 in monoterapia. In questo caso, infatti, le donne in postmenopausa che hanno tratto

beneficio dal trattamento sono risultate significativamente più numerose rispetto a quelle in premenopausa; nel braccio trattato con TDM-1 più la terapia endocrina, invece, non si è trovata alcuna differenza tra i due gruppi.

La tossicità complessiva è risultata bassa; infatti, ci sono stati solo sette eventi avversi di grado 3 correlati al farmaco in studio e tutti si sono risolti completamente.

"Penso non sia irragionevole affermare che il nostro studio dimostra come sia possibile una de-escalation della terapia e che questa sia una strada da seguire a beneficio delle nostre pazienti" ha detto la Harbeck.

Shanu Modi, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, invitata a discutere il lavoro, ha definito i risultati "sorprendenti" e ha aggiunto che è interessante che vi sia stato solo un miglioramento minimo aggiungendo la terapia endocrina a TDM-1.

La Harbeck, a sua volta, ha rimarcato che questi risultati sono solo il frutto di un'analisi ad interim e che l'insieme completo dei dati fornirà un quadro più chiaro.

N. Harbeck, et al. Efficacy of 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer: WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 506).

<http://meetinglibrary.asco.org/content/147649-156>

[chiudi questa finestra]

## InLABORATORIO

**Salute al femminile  
in un solo test****di Cristina Cimato**

Un unico test per predire il rischio individuale di sviluppare uno dei quattro tumori femminili più frequenti, ossia seno, ovaio, collo dell'utero ed endometrio. A settembre prenderà il via Forecee, uno studio internazionale finanziato dalla Commissione europea con il contributo della onlus inglese The Eve Appeal per un totale di quasi 8,9 milioni di euro che raggrupperà 14 partner in tutta Europa, fra cui l'Istituto europeo di oncologia, con lo scopo di migliorare la prevenzione su tutti i tumori femminili, quindi non solo quello al seno (per il quale la mortalità è sempre più bassa). Le cellule prelevate durante il pap test, esame comune che si esegue per la diagnostica delle displasie cervicali, potranno diventare utili anche per altri accertamenti.

Una ricerca dell'University College London, centro di riferimento per lo studio internazionale, ha infatti dimostrato che le modifiche molecolari tipiche dei tumori mammari, ovarici e dell'endometrio possono essere presenti anche in altre cellule epiteliali, in particolare in quelle cervicali prelevate per il pap test. Per eseguire l'esame, inoltre, si utilizza una piccola percentuale di cellule per il suo scopo primario. Resta così molto altro materiale biologico a disposizione degli scienziati.

L'obiettivo dello studio quadriennale non sarà solo quello di determinare la predisposizione genetica alle malattie, ma anche promuovere un approccio di integrazione di tutti i fattori di rischio, siano essi ambientali o più strettamente legati allo stile di vita capaci di agire a livello molecolare, così da indicare a ogni donna la probabilità di sviluppare uno dei quattro tumori nei successivi 5 o 10 anni.

Il nuovo test si chiamerà Wid, Women's cancer risk Identification. «Lo studio dovrà dimostrare la potenzialità di rappresentare uno strumento ampio di screening», ha spiegato Nicoletta Colombo, direttore del programma di ginecologia oncologica allo Ieo e investigatore principale dello studio Forecee in Italia, «per questo verranno studiate 6 mila donne, suddivise in gruppi per il tipo di neoplasia di cui sono vittime, e poi ci saranno persone che presentano mutazioni genetiche che predispongono allo sviluppo del tumore e un gruppo di controllo». Così si potrà osservare la presenza di marcatori molecolari indicativi. «L'implicazione è enorme perché se il test si rivelasse efficace si potrebbe estendere anche alla popolazione generale e quindi permettere di capire con un esame poco invasivo chi è a rischio e intervenire con terapie ormonali o, in casi estremi, chirurgiche». La pillola contraccettiva, per esempio, riduce del 50% la possibilità di ammalarsi di tumore all'ovaio, uno dei più temibili e insidiosi perché per esso non esiste una diagnostica precoce e il tasso di mortalità è ancora alto, così come quello di recidive. Grazie a questo test verranno inoltre studiate le mutazioni genetiche ereditarie.

(riproduzione riservata)



\*notes | Sanità

# Medicina per le donne

## Gli ospedali che offrono reparti specializzati



di Agnese Pellegrini  
illustrazioni di Paola Formica



**L'ultimo nato, il Polo integrato della Toscana. E mentre il Policlinico Gemelli, a Roma, aspira a realizzare un vero *women's hospital*, crescono le iniziative in tutta Italia, specie in Veneto e Lombardia. Ma anche al Sud...**

**U**n percorso su misura, che si basa su specifiche esigenze di diagnosi e di cura: in molte Asl e ospedali italiani - sia pubblici che accreditati - esistono centri o dipartimenti "rosa", perché, nelle pazienti, c'è spesso bisogno di sinergie mediche peculiari. Una delle più recenti iniziative è il Polo integrato per la salute della donna, in Toscana (approvato lo scorso 9 marzo), realizzato per «personalizzare le terapie e sviluppare la medicina di genere», promuovendo la multidisciplinarietà per garantire a tutti il miglior trattamento possibile.

### Una medicina "diversa"

In termini tecnici, si chiama medicina di genere: è l'innovativa branca della ricerca biomedica, relativamente nuova per

l'Italia, che rappresenta una nuova prospettiva per il futuro della salute. Non si rivolge quindi soltanto alle problematiche femminili, ma l'attenzione si focalizza in modo particolare sulle donne perché, per moltissimi anni, gli studi scientifici hanno preso in considerazione principalmente gli uomini.

In Italia, risale al 2002 la costituzione della prima Commissione ministeriale "salute donna" mentre, nel 2005, è nato l'Osservatorio nazionale (Onda), fondato proprio allo scopo di garantire alla popolazione femminile «il diritto alla salute, secondo principi di equità e di pari opportunità».

Proprio l'Onda ([www.ondaosservatorio.it](http://www.ondaosservatorio.it)) premia ogni anno, con l'assegnazione dei bollini rosa, gli ospedali italiani "vicini alle donne", quelli cioè

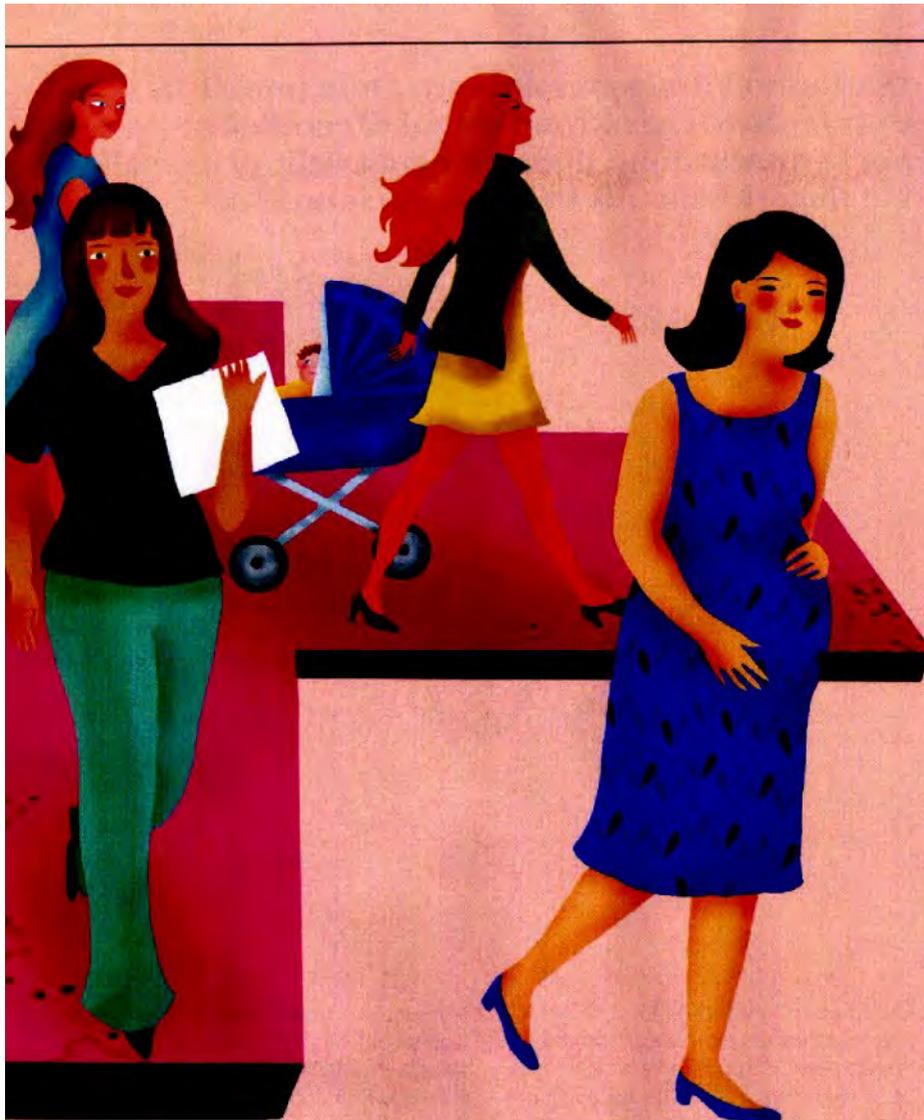
che offrono servizi dedicati alla prevenzione, diagnosi e cura delle principali patologie femminili. Attualmente, il network è composto da 230 strutture (pubbliche e accreditate) dislocate in tutta Italia. Nel sito [www.bolliniorosa.it](http://www.bolliniorosa.it) è possibile consultare le schede di tutti gli ospedali con i relativi servizi premiati, esprimere un giudizio in base alla propria esperienza e conoscere le prestazioni gratuite offerte in occasione delle iniziative "Ospedali a porte aperte".

Riconosciuto dall'Onda anche l'Irccs Fatebenefratelli di Brescia, dell'ordine ospedaliero San Giovanni di Dio. Il direttore generale, fra Marco Fabello, ci spiega il perché: «Vogliamo estendere anche ad altre strutture del nostro gruppo il bollino rosa, perché già adesso i servizi di riabilitazione fisica e psichiatrica che offriamo in regime di Servizio sanitario nazionale, nelle nostre dodici



**scriveteci**

Se avete dubbi o volete portare la vostra testimonianza, inviate una mail



strutture del Nord Italia, sono caratterizzati da un'attenzione specifica all'universo femminile, e quest'attenzione è sollecitata dal papa Francesco, il quale sta elaborando un'innovativa teologia della donna».

#### Per mamme e bambini

A Roma, il Policlinico Gemelli ha al suo interno il Polo donna, composto da team multidisciplinari di professionisti sanitari (ginecologi, senologi, neonatologi, pediatri, oncologi, radioterapisti, endocrinologi, diabetologi, cardiologi, cardiocirurghi, neurologi...) che, organizzando le cure per percorsi clinico-assistenziali e attuando un'attività di ricerca continua, possano prevenire e prendersi cura di tutte le fasi di malattia che colpiscono la donna. Nel Polo donna si applicano percorsi inerenti alla gravidanza fisiologica o ad alto ri-

schio, al neonato, al bambino prematuro o con problemi. Ma non solo: innovativi iter clinici riguardano i tumori della mammella e del sistema riproduttivo femminile (dell'utero e dell'ovario), la menopausa, l'osteoporosi e tutti quei problemi di salute come l'infarto miocardico, la sclerosi multipla in cui le ricerche hanno dimostrato che perseguire la centralità della donna come paziente ne migliora nettamente la prognosi e la qualità della vita. L'obiettivo è quello di realizzare un vero *women's hospital*, con iniziative anche a carattere sociale e psicologico volte a sostenere quante sono in difficoltà (per informazioni: [polo.donna@rm.unicatt.it](mailto:polo.donna@rm.unicatt.it)).

Esperienze simili si trovano anche in altre Regioni: oltre al caso della Toscana, appunto, si segnala l'esempio di Padova, dove lavorano insieme per la donna ricercatori e professionisti ➔



#### Per saperne di più

##### PIÙ LONGEVE

Secondo il "Rapporto annuale Istat 2012. La situazione del Paese", le donne hanno una speranza di vita alla nascita pari a 84,5 anni, mentre gli uomini 79,4. Le donne sono anche al primo posto nel consumo di farmaci, ma risultano poco rappresentate negli studi clinici e in quelli farmacologici.

##### CUORE MATTO

Secondo le statistiche internazionali, la cardiopatia - considerata da sempre una malattia più frequente nell'uomo - è il killer numero uno per la donna tra i 44 e i 59 anni. Tra le altre malattie prevalentemente a carico del sesso femminile, anche le patologie autoimmuni e reumatiche, quelle della tiroide e della paratiroide; i disturbi del metabolismo; il diabete mellito, depressioni e fratture femore. In aumento i casi di tumore ai polmoni.

##### L'APPUNTAMENTO

Il prossimo mese di ottobre, negli ospedali con i bollini rosa, saranno offerti gratuitamente alle donne servizi clinici e diagnostici in molte specialità, come diabetologia, endocrinologia, reumatologia, psichiatria, ginecologia e oncologia.



#### Curiosità

##### ANCHE TRA LE STELLE

La medicina di genere si basa sull'assunto che gli uomini e le donne, pur soffrendo delle stesse malattie, presentano sintomi, decorso clinico e risposta alle cure diversi, e cerca così di realizzare cure personalizzate in relazione al sesso.

Per studiare meglio la biologia femminile, nel 2013 la Nasa ha lanciato un progetto per conoscere proprio le differenze di genere nella risposta dell'organismo degli astronauti donna. La ricerca ha usufruito anche dei dati raccolti dalla "nostra" Samantha Cristoforetti.

## Lo sportello del disabile

di Antonio G. Malafarina



### Dove trovare spiagge accessibili

Gentile signor Malafarina, dove posso trovare spiagge accessibili anche per me che, per l'età, mi muovo con il deambulatore?

FRANCESCO R., RAGUSA

► Gentile lettore, riprendo volentieri ogni anno il tema per illustrare le novità. La maggiore riguarda il crescente interessamento delle amministrazioni. La Provincia di Reggio Calabria, per esempio, ha rinnovato l'iniziativa "Spiagge accoglienti e accessibili", che offre un contributo da 5.000 euro in su ai Comuni che intendono migliorare i propri servizi costieri specifici per la disabilità. Grosseto ha confermato il progetto "Mare per tutti", che mette a disposizione delle persone disabili una postazione gratuita per una settimana al mese da giugno al 15 settembre negli stabilimenti di Marina di Grosseto e Principina di Mare. In Abruzzo, l'Associazione Carrozze determinate ha ottenuto la garanzia che verrà modificata la legge affinché ogni Comune interessato si doti di una spiaggia accessibile. L'offerta va ampliandosi e per informazioni precise è bene ricorrere alle agenzie turistiche o cercare in Internet. Le aree più accessibili restano quelle del tradizionale turismo di massa, specie il Nordest, fra cui, a mio giudizio, spicca l'iniziativa del bagno di Marina Centro di Rimini, fra i primi ad aderire al progetto "Spiaggia libera tutti", promosso dalla Provincia nel 2007. Oggi fornisce servizi d'assoluto comfort per chi ha problemi di mobilità e mappe tattili per turisti ciechi. In più ha creato il progetto "Friendly autism beach", che ha coinvolto 40 stabilimenti e 15 alberghi per ospitare chi soffre di autismo e per sensibilizzare i cittadini.

## Ogni anno, l'Onda premia le strutture pubbliche e accreditate che offrono servizi di eccellenza per la prevenzione, diagnosi e cura delle principali patologie femminili. In Italia oggi sono 230



◉ dell'Azienda sanitaria locale e dell'Università ([www.sdb.unipd.it/content/dipartimento](http://www.sdb.unipd.it/content/dipartimento)). Sempre in Veneto, da neppure un anno, l'ospedale Sacro Cuore don Calabria si è ristrutturato: il reparto di ostetricia e ginecologia è diventato Dipartimento e non si occupa quindi soltanto di gravidanze, ma anche di chirurgia e oncologia. Inoltre, Terni ha un Centro per la donna e il bambino con un focus particolare sulle patologie femminili, della gravidanza, dell'assistenza alle neomamme (tel. 0744/74.0231). Invece, un percorso integrato, che comprende anche la promozione della salute della coppia, è offerto dalla Regione Piemonte ([www.regione.piemonte.it/sanita/program\\_sanita/dip\\_materno\\_inf/](http://www.regione.piemonte.it/sanita/program_sanita/dip_materno_inf/)). Al Sud, si evidenzia la Basilicata ([www.ospedalesancarolo.it/reparti/dipartimenti/dipartimento\\_della\\_donna\\_e\\_del\\_bambino](http://www.ospedalesancarolo.it/reparti/dipartimenti/dipartimento_della_donna_e_del_bambino)), mentre a Palermo c'è un protocollo operativo per la depressione post-partum.

### Oltre la ginecologia

Ma centri, poli e distretti "rosa" si stanno, negli ultimi anni, diffondendo in maniera capillare in molti ospedali, e non

sono incentrati soltanto sull'ostetricia e la ginecologia. Il Dipartimento di reumatologia e fisioterapia dell'Istituto ortopedico Gaetano Pini, a Milano, ha ad esempio recentemente promosso l'iniziativa "Il Pini parla alle donne", giornata di informazione sul tema delle malattie reumatiche nella popolazione femminile.

Se però il Pini è alla sua prima proposta in questo senso, ben più roduta l'esperienza dell'Istituto europeo di oncologia, sempre a Milano: da ormai otto anni, organizza "Ieo per le donne", il primo e tutt'ora unico evento promosso da un ospedale per l'ascolto delle pazienti, dopo il ricovero e la cura. L'Istituto, fondato nel 1991 da Umberto Veronesi, ha ricevuto il bollino rosa e vanta un programma specifico, dedicato in particolare alla conservazione della fertilità delle pazienti che sono state sottoposte a cure oncologiche.

Sempre nello stesso ambito medico, all'Istituto dei tumori di Milano è nata Salute donna ([www.salutedonnaonlus.it](http://www.salutedonnaonlus.it)), un'associazione di volontariato che oggi conta ben 16 sedi regionali e che presenta una ricca offerta di consulenze tutta "al femminile". ◉

<http://www.adnkronos.com/salute/sanita/>

## **Malasanità, fino a 5 anni e 30mila euro per risarcimenti. Tutto quello che c'è da sapere**



Dai ferri chirurgici 'dimenticati' nel ventre di un paziente, al rene destro asportato al posto di quello sinistro. Sono alcuni dei tristemente noti casi di malasanità che si sono verificati nel nostro Paese. Ma quanto costa intraprendere le vie legali? E quanto durano i procedimenti legali? "Una causa con giudizio ordinario può durare fino a 5 anni e richiedere un esborso di circa 30.000 euro nei casi più gravi, ma esistono anche studi che lavorano senza acconti, con la formula del compenso percentuale sul valore della causa". A illustrare opzioni, costi, tempi e rischi all'Adnkronos Salute è l'avvocato Bruno Sgromo, specializzato in consulenza legale alle vittime di casi di malasanità.

"Avviare un'azione per responsabilità medica - dice l'esperto - è una scelta che pone al cittadino e all'avvocato a cui egli si rivolge una serie di alternative diverse in termini di tempo, di costi e di rischi. In particolare, una 'causa' per responsabilità medica si articola in varie fasi, alcune delle quali eventuali. Il primo step è l'invio di una diffida stragiudiziale dove si espongono i profili di responsabilità rinvenuti nella condotta della struttura sanitaria e si assegna alla struttura stessa un termine breve (da 7 a 15 giorni) per mettersi in contatto con l'avvocato del paziente. Il secondo step avviene in caso di mancato riscontro della struttura nel termine indicato e dal punto di vista procedurale il cliente ha a disposizione due alternative: il deposito di un

ricorso per Accertamento tecnico preventivo (Atp) ex art. 696 bis C.p.c. o l'instaurazione di un giudizio di merito".

"Quest'ultimo - prosegue Sgromo - è uno strumento al quale si ricorre spesso in materia di responsabilità medica, per la natura prettamente tecnica della materia del contendere: la parte che ne ha interesse deposita un ricorso, a seguito del quale il giudice fissa l'udienza di comparizione delle parti per conferire l'incarico a un consulente tecnico d'ufficio (un medico legale o uno specialista). Il consulente fissa uno o più incontri per esaminare la documentazione prodotta e procedere alla valutazione delle condizioni di salute del periziando, dei danni riportati e del collegamento causale tra la condotta della struttura sanitaria e i danni riportati dal paziente".

"Prima di depositare la relazione tecnica - aggiunge - il consulente tenta la conciliazione fra le parti. Se la conciliazione non riesce, la relazione assumerà valore di prova documentale e ciascuna parte potrà chiederne l'acquisizione nel successivo giudizio di merito. Il procedimento per Atp si conclude con la redazione della consulenza e non con un provvedimento di natura decisionale (sentenza o ordinanza). La durata media di un procedimento del genere è di circa un anno".

"Il giudizio ordinario - continua il legale - può essere intrapreso a seguito dell'instaurazione del procedimento per Atp o direttamente. La materia della responsabilità medica rientra fra quelle per le quali è obbligatorio l'espletamento della mediazione, condizione di procedibilità del giudizio civile ordinario. Se la conciliazione non riesce, il giudizio prende avvio mediante la notifica di un atto di citazione e la successiva iscrizione a ruolo e si svolge come un normale giudizio civile e, pertanto, si conclude con un provvedimento di natura decisionale, con condanna alle spese della parte soccombente. La durata media del giudizio ordinario è di 3/5 anni".

Ora il capitolo costi: "Per quanto riguarda la prima tipologia di procedimento e a seconda del valore economico della controversia - sottolinea l'avvocato - in media uno studio di avvocati può richiedere una cifra che si aggira attorno agli 8.000 euro. Per il giudizio ordinario si può arrivare anche a 30.000, nei casi di eventi molto gravi. Poi ci sono le spese vive (marche da bollo, tasse del tribunale che variano seconda dell'importo risarcitorio), che non superano i 3.000 euro. Rispetto a cause anche milionarie - conclude - il nostro studio lavora senza acconti, con la formula del compenso percentuale sul valore della causa, nel rispetto della normativa deontologica".

## Destinato ai bambini Contro la malaria ecco il primo vaccino Via libera in Europa

MATTEO MARCELLI

La malaria uccide 600mila persone l'anno, per la maggior parte bambini sotto i cinque anni nell'Africa subsahariana. Arriva ora il primo vaccino contro la malattia, autorizzato dall'agenzia europea del farmaco per soggetti di età compresa fra le 6 settimane e i 17 mesi. Entro l'anno il parere dell'Organizzazione mondiale della sanità.

A PAGINA 13

## Il parere positivo dell'Europa «Sì» al primo vaccino per battere la malaria

MATTEO MARCELLI

**N**on è una «risposta completa» e ad ammetterlo è lo stesso amministratore delegato di Glaxo-SmithKline, Sir Andrew Witty. Ma il primo vaccino al mondo contro la malaria, messo a punto dall'azienda farmaceutica inglese, resta una pietra miliare nella lotta alla malattia. Un male che ancora oggi uccide 600mila persone l'anno, per la maggior parte bambini sotto i cinque anni dell'Africa subsahariana. Il farmaco ha incassato ieri il via libera dell'Agenzia europea dei medicinali per il trattamento su soggetti di età compresa fra le sei settimane e i 17 mesi, dopo la verifica dei test previsti su sicurezza ed efficacia. L'ultima parola spetta ora all'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), dalla quale si attendono le linee guida per la somministrazione e l'inserimento ufficiale del vaccino nei programmi di immunizzazione. L'ok dell'Oms è previsto per fine anno quando arriverà anche l'approvazione delle singole autorità regolatrici nazionali. La sperimentazione del Mosquirix, questo il nome commerciale del vaccino, ha coinvolto 15mila tra bambini e neonati in sette Paesi diversi ed è il frutto di una ricerca durata trent'anni. Ciò detto, restano dubbi di natura tecni-

ca, ma anche etica. Preoccupa in primo luogo la differenza dei risultati a seconda dei casi specifici. Pare, infatti, che gli esiti migliori si siano avuti nei soggetti tra i cinque e i 17 mesi di età, dopo tre iniezioni nell'arco di un mese e un richiamo ad altri 20 mesi di distanza. In questo caso il contagio si è ridotto del 46%. Per i neonati (tra le sei e le dodici settimane), i risultati non sembrano altrettanto confortanti, con un tasso di riduzione del rischio del 27%.

L'inizio della vaccinazione in un'età più avanzata, unito alla necessità di un richiamo, avrà un impatto maggiore su costi e risorse rispetto a quanto sperato dai ricercatori. Circostanza che porta al secondo problema perché la GlaxoSmithKline, più volte in passato oggetto di indagini e sanzioni, non ha ancora fatto sapere il prezzo del vaccino, pur impegnandosi a non ricavarne profitti.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Venerdì 24 LUGLIO 2015

## Melanoma. Sì dell'Ue a *pembrolizumab*

***Via libera della Commissione Europea alla commercializzazione del pembrolizumab per il trattamento del melanoma avanzato nei pazienti di prima linea e precedentemente trattati. Pembrolizumab ha dimostrato una sopravvivenza superiore rispetto a ipilimumab in uno studio clinico di fase 3.***

La Commissione Europea ha approvato pembrolizumab, l'innovativa terapia anti-PD-1, per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti. L'approvazione della Commissione Europea si basa su dati provenienti da tre studi clinici condotti in più di 1.500 pazienti con melanoma avanzato di prima linea e precedentemente trattati. Pembrolizumab ha ricevuto l'approvazione dalla Commissione Europea sulla base di dati di Fase 3 che hanno dimostrato che pembrolizumab è la prima e unica terapia anti-PD-1 ad offrire un beneficio – in termini di sopravvivenza – statisticamente superiore rispetto a ipilimumab, l'attuale standard di cura per il melanoma avanzato.

L'approvazione della Commissione Europea permette la commercializzazione di pembrolizumab in tutti i 28 Stati membri dell'Unione Europea alla dose approvata di 2 mg/kg ogni tre settimane.

“L'approvazione europea di oggi rafforza il nostro obiettivo di accelerare la ricerca in immuno-oncologia a beneficio dei pazienti in tutto il mondo – dichiara in una nota **Roger M. Perlmutter, Presidente dei Merck Research Laboratories** – siamo convinti che la grande quantità di dati a sostegno di questa approvazione sia fondamentale per far capire il potenziale enorme di pembrolizumab nel trattamento del melanoma avanzato, una malattia devastante”.

“MSD crede da sempre che innovazione e accesso debbano andare di pari passo – afferma **Deepak Khanna, Senior Vice President and Regional President, Europe, MSD Oncology** – collaboreremo con i governi e con tutti gli stakeholder per garantire che pembrolizumab possa essere a disposizione dei pazienti europei con melanoma avanzato il più rapidamente possibile”.

“Si tratta di una pietra miliare nella storia dell'oncologia – sostiene **Nicoletta Luppi, Presidente e Amministratore Delegato di MSD Italia** – pembrolizumab è la prima ed unica terapia anti-PD-1 a ricevere l'autorizzazione sulla base di dati che evidenziano come il trattamento sia statisticamente superiore alla chemioterapia e ad ipilimumab. È la prova che pembrolizumab ha il potenziale per trasformare l'attuale standard di cura ed aiutare tanti pazienti con melanoma avanzato a vivere più a lungo e meglio”.

## Nausea e vomito da chemioterapia, efficace una sola dose di fosaprepitant



25 luglio 2015

Una singola somministrazione dell'antagonista del recettore della neurochinina 1 (NK1) fosaprepitant può ridurre la necessità di somministrare per più giorni un trattamento antiemetico per la prevenzione della nausea e del vomito da chemioterapia (CINV) associati alla chemioterapia moderatamente emetogena. Lo evidenziano i risultati di uno studio di fase III presentato di recente a Copenhagen, in occasione del congresso della Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).

In questo studio, una singola dose di un regime contenente fosaprepitant somministrato per via endovenosa in combinazione con un antagonista orale del recettore 5-HT3 e un corticosteroide orale ha fornito una maggiore protezione da nausea e vomito rispetto al regime di confronto.

"Si tratta di uno studio molto importante e, a mio parere, tale da far cambiare la pratica clinica" ha detto Bernard L. Rapoport, del Medical Oncology Centre of Rosebank di Johannesburg, autore principale dello studio. Il trial ha coinvolto poco più di 1000 pazienti che stavano facendo una chemioterapia moderatamente emetogena non contenente un'antraciclina e ciclofosfamida.

Merck & Co, sponsor dello studio, ha reso noto di voler utilizzare questi dati per chiedere alla Food and Drug Administration, nella seconda metà del 2015, l'approvazione di un regime contenente una singola dose di fosaprepitant ev per prevenire la CINV nei pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena. Il prodotto ha già quest'indicazione per i pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena.

Nel trial presentato al congresso, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con un regime basato su una singola somministrazione di fosaprepitant ev o un regime di controllo attivo.

I 502 pazienti trattati con il regime sperimentale sono stati trattati con fosaprepitant 150 mg per via endovenosa più ondansetron 8 mg per via orale e capsule di desametasone 12 mg per via orale, il giorno 1, e poi con placebo per os al posto di ondansetron orale nei giorni 2 e 3.

I 498 pazienti trattati con il regime di controllo sono stati trattati con un placebo (soluzione salina ev) in combinazione con ondansetron 8 mg per via orale e desametasone 20 mg il primo giorno, e poi con il solo ondansetron 8 mg nei giorni 2 e 3.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano una risposta completa, definita come assenza di vomito e non necessità di ricorrere a farmaci di salvataggio per la CINV durante la fase ritardata (da 25 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia) dopo la prima somministrazione della chemioterapia moderatamente emetogena.

Lo studio ha centrato l'obiettivo in quanto si è osservata una risposta completa durante la fase ritardata nel 78,9% dei pazienti trattati con il regime sperimentale contro il 68,5% nel gruppo di controllo ( $P < 0,001$ ).

Gli endpoint finali secondari erano la percentuale di risposta completa nella fase acuta dopo la prima dose di chemioterapia (nelle prime 24 ore dalla somministrazione) e complessivamente (nelle 120 ore dopo la somministrazione della chemioterapia) e l'assenza complessiva di vomito.

Nella fase acuta, il 93,2% dei pazienti trattati con il regime a base di fosaprepitant ha mostrato una risposta completa contro il 91% nel gruppo di controllo attivo, mentre complessivamente si è osservata una risposta completa rispettivamente nel 77,1% dei pazienti contro il 66,9%. Rapoport ha spiegato che la differenza osservata nella fase acuta non è risultata statisticamente significativa ed è stata simile a quella ottenuta in altri studi sul farmaco.

Gli eventi avversi più comuni in entrambi i gruppi sono stati affaticamento (15,1% e 12,9%, rispettivamente nel gruppo trattato con il regime sperimentale e in quello di controllo), diarrea (rispettivamente 12,7% e 11,3%) e costipazione (rispettivamente 9,3% e 10,5%), senza alcuna differenza significativa negli eventi avversi correlati al trattamento tra i due bracci. Inoltre, ha spiegato l'autore, la maggior parte degli effetti collaterali sono stati attribuiti a un regime chemioterapico e non all'antiemetico.

L'incidenza degli eventi avversi correlati al farmaco è stata dell'8,5% nel gruppo trattato con il regime sperimentale e 9,1% nel gruppo di controllo, mentre quella degli eventi avversi gravi è stata rispettivamente dello 0,2% contro 0,4%.

Rapoport e colleghi concludono, quindi, che i dati dimostrano la sicurezza e la tollerabilità del regime basato su una singola somministrazione di fosaprepitant e la sua superiorità rispetto al regime di confronto nel controllo della CINV associata con la chemioterapia moderatamente emetogena sia durante la fase ritardata sia complessivamente.

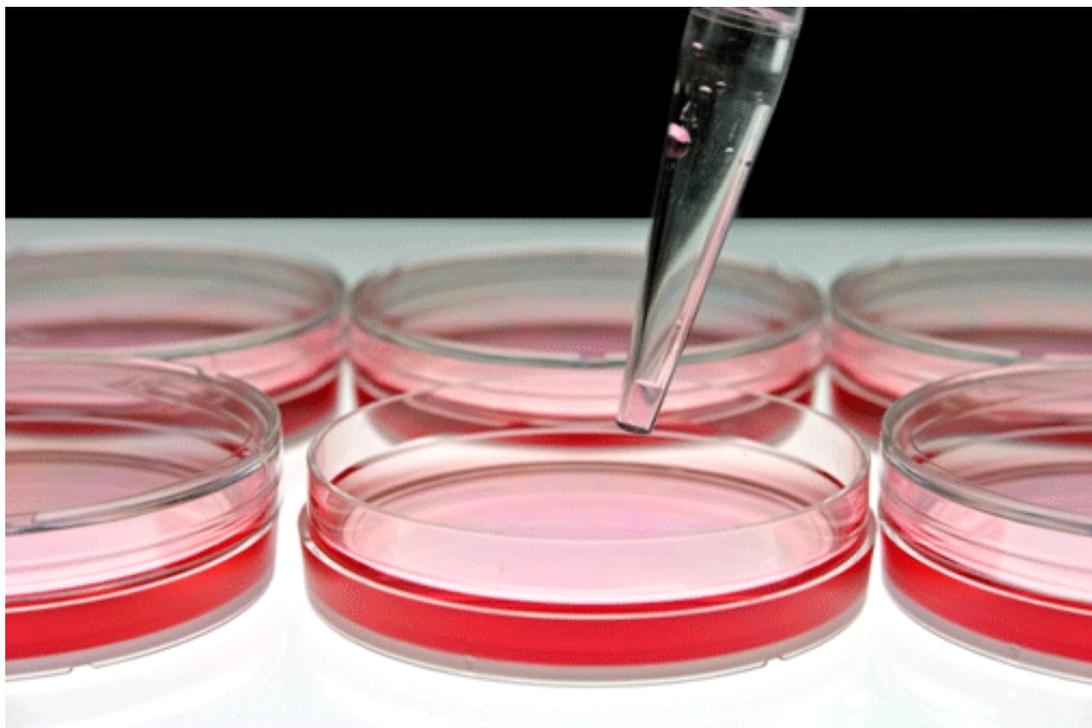
Commentando lo studio, Fausto Roila, moderatore della sessione e presidente della Divisione di Oncologia Medica dell'Ospedale Santa Maria di Terni, ha detto che "questo studio è etico, perché finora non c'era la dimostrazione dell'efficacia di un antagonista del recettore della NK1 nella chemioterapia moderatamente emetogena non contenente un'antraciclina e ciclofosfamide".

"Tuttavia, dato che la categoria della chemioterapia moderatamente emetogena comprende farmaci associati a un rischio di emesi molto variabile (tra il 30% e il 90%), è necessario conoscere i risultati ottenuti con l'aggiunta di fosaprepitant ai diversi agenti utilizzati nella chemioterapia moderatamente emetogena. Questo ci permetterebbe di cambiare di conseguenza le linee guida " ha dichiarato Roila.

Tuttavia, ha sottolineato l'oncologo italiano, "dato che non è ragionevole aspettarsi che saranno fatti ampi studi randomizzati e in doppio cieco sui 14 agenti attualmente etichettati nelle linee guida della MASCC come 'chemioterapici altamente emetogeni', occorre analizzare in dettaglio i risultati di questo studio per valutare le opportune modifiche da apportare nelle raccomandazioni sugli antiemetici".

[chiudi questa finestra]

## Mieloma multiplo recidivato, Fda approva carfilzomib in seconda linea



25 luglio 2015

L'Fda ha approvato una nuova indicazione per carfilzomib, ovvero l'impiego in seconda linea di trattamento per i pazienti che hanno già ricevuto da una a tre terapie precedenti e in associazione a lenalidomide e desametasone. L'approvazione consente un uso più precoce del farmaco. Il farmaco era già approvato in terza linea.

Nello studio di fase III ASPIRE, l'aggiunta di carfilzomib alla terapia standard, rappresentata dalla doppietta lenalidomide-desametasone, ha portato a risultati definiti dagli esperti "senza precedenti" in pazienti con mieloma multiplo recidivato, migliorando nettamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la qualità della vita.

In questo studio, pubblicato in contemporanea anche sul New England Journal of Medicine, i pazienti trattati con carfilzomib in aggiunta alla doppietta standard hanno mostrato una PFS di 26,3 mesi contro 17,6 mesi nei pazienti trattati con solo lenalidomide e desametasone ( $P = 0,0001$ ).

La differenza di PFS mediana tra i due bracci di trattamento, pari a 8,7 mesi, si traduce in un hazard ratio di progressione con la tripla rispetto alla terapia standard pari a 0,69, altamente significativo ( $P < 0,0001$ ).

Il tasso di risposta completa è stato più di tre volte superiore nel gruppo trattato con i tre farmaci rispetto a quello trattato con la doppietta. La risposta completa è stata, infatti, del 31,8% con la terapia tripla contro 9,3% con il regime di controllo ( $P < 0,0001$ ).

[[chiudi questa finestra](#)]

## Linfoma diffuso a grandi cellule B, aggiunta di brentuximab migliora la risposta



25 luglio 2015

In uno studio di fase II presentato al recente congresso dell'ASCO, a Chicago, l'aggiunta di brentuximab vedotin al regime chemioterapico standard R-CHOP ha portato a una percentuale di risposte obiettive dell'80% dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B avanzato, con remissioni complete in due terzi della popolazione studiata.

"Il trattamento con brentuximab vedotin in combinazione con R-CHOP si traduce in un alto tasso di risposta nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B di nuova diagnosi ad alto rischio e a rischio intermedio-alto" ha detto l'autrice principale dello studio, Nancy Bartlett, della Washington University di St. Louis, presentando i risultati al congresso.

Lo studio ha coinvolto 53 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B non trattati in precedenza. Il 96% era in stadio III/IV, il 38% era stato classificato come ad alto rischio e il 62% a rischio intermedio-alto. I partecipanti dovevano avere un performance status ECOG  $\leq 2$ . L'età media era di 67 anni e il 79% del campione non aveva meno di 60 anni.

Venticinque pazienti (il 47%) erano CD-30 positivi, 24 (il 45%) sono risultati negativi e per quattro pazienti (l'8%) lo status di CD-30 non era un'informazione disponibile.

Due le dosi testate di brentuximab: 30 pazienti sono stati assegnati al trattamento con brentuximab 1,2 mg/kg e 23 al trattamento con 1,8 mg/kg più il regime standard R-CHOP. Brentuximab è stato somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni, per un massimo di sei cicli. Gli outcome primari erano la risposta e la sicurezza, mentre gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS).

Durante una revisione dei dati operata, come da protocollo, da un comitato di monitoraggio della sicurezza dopo che i primi 10 pazienti in ciascun braccio hanno completato il trattamento, si è osservato che nel braccio trattato con 1,8 mg/kg tre pazienti hanno manifestato neuropatia periferica di grado 3, mentre nel braccio trattato con 1,2 mg/kg si è osservato un solo caso, ha riferito la Bartlett. Sulla base di questi risultati, il braccio

trattato con la dose più alta è stato chiuso e tutte le altre somministrazioni di brentuximab sono state fatte con 1,2 mg/kg.

Due pazienti arruolati nello studio non hanno iniziato il trattamento, per cui l'analisi di sicurezza ed efficacia è stata fatta su 51 pazienti, di cui 29 trattati con 1,2 mg/kg e 22 con 1,8 mg/kg.

L'attività antitumorale è stata paragonabile nei due bracci. Nel complesso, 41 pazienti (l'80%) hanno ottenuto una risposta obiettiva, di cui 34 (il 67%) una remissione completa e sette (il 14%) una remissione parziale, mentre cinque (il 10%) hanno mostrato una progressione della malattia.

Nella popolazione complessiva, la PFS è stata del 79% e quella a 12 mesi del 65%; inoltre, i risultati di PFS sono apparsi simili con i due diversi dosaggi.

La percentuale di risposta obiettiva è risultata comparabile nei pazienti CD-30-positivi (84%) e in quelli CD-30 negativi (83%). Tuttavia, ha riferito la Bartlett, si è vista una tendenza verso una maggiore percentuale di remissione completa nei pazienti CD-30 positivi, con un tasso di remissione completa del 76% contro 61% nei pazienti CD-30-negativi.

Anche la PFS a 6 mesi è risultata simile nei due sottogruppi; quella a 12 mesi è risultata dell'86% nel sottogruppo dei pazienti CD-30-positivi contro 58% in quello dei pazienti CD-30-negativi, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa.

Come previsto, le tossicità sono risultate superiori nel gruppo trattato con 1,8 mg/kg. Gli eventi avversi più frequenti nel braccio trattato con il dosaggio più alto rispetto a quello trattato con il dosaggio più basso sono stati neuropatia sensoriale periferica (69% contro 55%), affaticamento (68% contro 55%), nausea (68% contro 45%), diarrea (60% contro 48%), vomito (55% contro 24%) e neuropatia periferica (36% contro 13%).

La Bartlett ha anche definito significativo il fatto che circa il 35% dei pazienti in ciascuna coorte abbia sviluppato neutropenia febbrile nonostante almeno il 90% fosse sottoposto a profilassi con fattori di crescita e ha detto che questa percentuale è certamente superiore a quella riportata nei pazienti trattati con il regime standard R-CHOP e sottoposti alla profilassi con fattori di crescita.

Gli eventi avversi più comuni di grado 3/4 riportati nella popolazione generale dello studio sono stati neutropenia, neutropenia febbrile e anemia. Ci sono stati due decessi correlati al trattamento durante lo studio (entrambi nel braccio trattato con 1,2 mg/kg) e cinque pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Concludendo la sua presentazione, la Bartlett ha detto che "sebbene i risultati sembrano promettenti, in ultima analisi, sarebbe necessario un trial randomizzato per determinare il vantaggio offerto dall'aggiunta di brentuximab vedotin a R-CHOP nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B CD-30-positivi come terapia di prima linea.

Anche se attualmente non è indicato come trattamento per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, brentuximab è stato approvato nell'agosto 2011 dalla Food and Drug Administration (Fda) con procedura accelerata e, successivamente, anche dalla European Medicines Agency come trattamento per i pazienti con linfoma di Hodgkin dopo il fallimento del trapianto autologo di cellule staminali o il fallimento di almeno due regimi chemioterapici precedenti nei pazienti non idonei al trapianto. Allo stesso tempo, il farmaco è stato approvato per il trattamento di pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule dopo fallimento di almeno un regime chemioterapico multiagente.

Nello scorso aprile, l'Fda ha concesso una 'priority review' a brentuximab come terapia di consolidamento dopo il trapianto autologo di cellule staminali nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin a rischio di recidiva o progressione, sulla base dei risultati dello studio di fase III AETHERA, pubblicato il mese prima su The Lancet. L'agenzia dovrebbe esprimersi in via definitiva sull'approvazione il prossimo 18 agosto.

N.L. Bartlett, et al. Updated results of a phase II trial of brentuximab vedotin combined with R-CHOP in frontline treatment of patients (pts) with high-intermediate/high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). J Clin Oncol. 2015;(suppl; abstr 8506).

<http://meetinglibrary.asco.org/content/145188-156>

[chiudi questa finestra]

## Leucemia cronica linfatica in recidiva, combinazione ibrutinib- ofatumumab attiva e ben tollerata



25 luglio 2015

La combinazione dell'inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) ibrutinib con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab si è dimostrata attiva e ben tollerata in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata, in uno studio pubblicato di recente online sulla rivista **Blood**.

Inoltre, con la combinazione si è ottenuto un tempo di risposta migliore più rapido rispetto a quanto osservato con ibrutinib in monoterapia.

Ibrutinib, aggiunto alla terapia standard, rappresenta un progresso terapeutico nella leucemia linfatica cronica, ma in monoterapia dà poche remissioni complete nei pazienti già trattati. Gli anticorpi anti-CD20 come ofatumumab, associati alla chemioterapia, hanno mostrato di migliorare la risposta e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in questi pazienti. Sulla base di questi studi, gli autori (coordinati da Samantha M. Jaglowski della Ohio State University di Columbus) hanno ipotizzato che l'aggiunta di ofatumumab potesse migliorare l'attività mostrata da ibrutinib in monoterapia.

Nello studio appena pubblicato, i ricercatori hanno provato quindi a valutare la sicurezza e l'efficacia della combinazione di ibrutinib e ofatumumab in dosi fisse, somministrata con tre diverse sequenze in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata (il 92%), piccolo linfoma linfocitico (l'1%), leucemia prolinfocitica (il 3%) o trasformazione di Richter (il 4%) già sottoposti senza successo a due o più terapie.

Il trial, di fase I/II, non randomizzato e in aperto, ha coinvolto 71 pazienti, la maggior parte dei quali con una malattia ad alto rischio. I partecipanti sono stati trattati con ibrutinib 420 mg/die per via orale al giorno e 12 dosi di ofatumumab 300/2000 mg per via endovenosa con tre diverse sequenze: 27 pazienti sono stati trattati con ibrutinib come lead-in (4 settimane prima di ofatumumab), 20 hanno iniziato i due farmaci in contemporanea e 24 sono stati trattati con ofatumumab come lead-in (8 settimane prima di ibrutinib).

L'età mediana dei partecipanti era di 64 anni (range 48-85 anni). La maggior parte (il 61%) aveva una malattia ad alto rischio (stadio Rai III o IV); il 75% aveva una malattia bulky (linfonodi  $\geq 5$  cm), il 44% aveva la delezione

del(17)(p13.1), e il 31% la delezione del(11)(q22.3). Inoltre, al basale il 70% presentava citopenia.

I pazienti avevano fatto una mediana di tre terapie (range 2-13) che tipicamente contenevano un agente alchilante, un analogo di una purina e rituximab.

Per quanto riguarda l'attività antitumorale, le percentuali di risposta complessiva nei 66 pazienti con leucemia linfatica cronica o piccolo linfoma linfocitico è stata del 100% nel gruppo trattato prima con ibrutinib, 79% nel gruppo che ha iniziato i due farmaci in simultanea e 71% nel gruppo trattato prima con ofatumumab. La PFS stimata è risultata rispettivamente dell'89%, 85% e 75%.

Il tempo mediano di risposta è stata inferiore ai 3 mesi in tutte e tre i gruppi e le risposte sono state durature. Il 13% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di una progressione della malattia, tra cui quattro pazienti del braccio trattato prima con ofatumumab in cui si è osservata progressione della malattia già prima di iniziare ibrutinib.

Sul fronte della sicurezza, gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado sono stati diarrea (70%), reazioni correlate all'infusione (45%), neuropatia sensoriale periferica (44%) e stomatite (38%); questi effetti sono stati per lo più di grado 1 o 2, quindi lievi. Invece, non ci sono stati decessi correlati al trattamento.

Otto pazienti (l'11%), di cui tre nel primo e nel secondo gruppo e due nel terzo gruppo, hanno manifestato eventi avversi che hanno portato a sospendere ibrutinib.

“Questo studio dimostra che ibrutinib e ofatumumab mostrano un'attività clinica elevata nei pazienti con leucemia linfatica cronica/piccolo linfoma linfocitico recidivati/refrattari, con tutte e tre le sequenze studiate” scrivono la Jaglowski e i colleghi nella discussione, sottolineando che il campione era formato da pazienti altamente pretrattati, la maggioranza dei quali ad alto rischio.

Inoltre, osservano i ricercatori, la risposta è stata più rapida di quanto atteso in base all'esperienza precedente fatta con ibrutinib in monoterapia.

Inattesa, invece, la neuropatia, che è stata però lieve e limitata nel tempo.

In prospettiva, concludono i ricercatori, i benefici a lungo termine dell'aggiunta di un anticorpo anti-CD20 a rituximab andranno confermati con studi di fase III in cui si valutino sia l'efficacia sia la tossicità aggiuntiva della combinazione. Studi di questo genere in cui si sta utilizzando rituximab sono già in corso.

### **Alessandra Terzaghi**

S.M. Jaglowski, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood*. 2015; doi: 10.1182/blood-2014-12-617522.

<http://www.bloodjournal.org/content/early/2015/06/30/blood-2014-12-617522?sso-checked=true>

[[chiudi questa finestra](#)]

## Spesa farmaceutica, in bilico un miliardo

Dopo lo stop al pay back a carico delle industrie per la spesa farmaceutica ospedaliera, il Tar Lazio ha dato l'alt anche al ripiano dei grossisti sulla territoriale. E ora per il Ssn balla almeno 1 mld solo sui farmaci, senza contare il 2015. Intanto i tecnici del Senato mettono in dubbio anche i tagli a beni e servizi e dispositivi medici previsti dall'accordo Stato-Re-

gioni all'esame di palazzo Madama: «Irrealizzabili». E così il conto dei mancati risparmi per la sanità rischia di salire fino a quota 2,5 mld quest'anno. Sui ripiani per la farmaceutica si interverrà con la legge di Stabilità 2016: al lavoro un tavolo specifico che già a metà settembre potrebbe arrivare alle prime proposte.

Roberto Turmo ▶ pagina 4

# Spesa farmaceutica, in bilico un miliardo

No del Tar Lazio ai ripiani a carico dei grossisti - A rischio tenuta i tagli alle forniture della Sanità

## I rilievi dei tecnici del Senato

«Difficoltà a conseguire un risparmio pieno in corso d'anno sugli acquisti di beni e servizi»

## Il sottosegretario all'Economia

«Va risolta la questione dell'Imu sugli imbullonati e sui terreni agricoli»

### LE PROSSIME TAPPE

Si attende anche la pronuncia sul ripiano a carico delle farmacie. A metà settembre il tavolo con il governo in vista della messa a punto della legge di stabilità

#### Roberto Turmo

■ Un'altra, l'ennesima, stoccata del Tar del Lazio fa crescere le preoccupazioni sulla tenuta dei conti della spesa farmaceutica pubblica. I giudici hanno bocciato il metodo seguito per il ripiano a carico dei grossisti fin dal 2013. E presto si attende un'analogha pronuncia anche per le farmacie. Il tutto, mentre già sulla spesa ospedaliera lo stesso Tar del Lazio ha ripetutamente mandato alle ortiche il ripiano che le industrie dovrebbero pagare fin dal 2013 per il rosso della spesa farmaceutica in ospedale. Morale per i conti pubblici: sui farmaci, per i mancati ripiani, balla almeno 1 mld di euro, conti di quest'anno esclusi. In grandissima parte per effetto dell'azzeramento dei ripiani dell'ospedaliera a carico delle industrie farmaceutiche, ma ora anche, sebbene in parte decisamente minore, anche di grossisti e farmacie per la farmaceutica territoriale. Un macigno che il Governo affronterà da metà settembre, quando il capi-

tolo scottante del pay back (i ripiani) a carico della filiera del farmaco sarà affrontato in un tavolo tra le parti in vista della messa a punto della legge di Stabilità 2016.

Restano nel frullatore i conti del Servizio sanitario nazionale. Anche perché la stessa «Intesa» tra Governo e regioni sui tagli da 2,35 mld per quest'anno, ma anche per i prossimi due anni (salvo ulteriori inasprimenti), rischia di non farcela a far invertire il segno all'andamento dei bilanci di asl e ospedali, quanto meno nelle forme e nell'intensità auspiccate dall'accordo. Un accordo, va detto, che ha sostanzialmente già aperto il laboratorio della spesa sanitaria alla spending review che il Governo ha in mente di rilanciare dal prossimo anno, come confermato al nostro giornale dal commissario governativo Yorram Gutgeld. Quasi un tesoretto già messo in cassaforte, almeno nelle intenzioni.

Fatto sta che la tenuta finanziaria dell'intesa sui tagli, confluita con un maxi emendamento nel Dl 78 su enti locali e regioni all'esame del Senato, è stata appena messa pesantemente in dubbio dai tecnici del Servizio del Bilancio del Senato, accendendo una spia sulla solidità di quella manovra anche per gli anni a venire. Nel mirino del re-

sto sono finiti i due capitoli più "ricchi" quanto a risparmi ipotizzati dall'accordo tra il Governo e i governatori: la stretta sull'acquisto di beni e servizi e il giro di vite per i dispositivi medici, che da soli dovrebbero fruttare 1,33 mld quest'anno e quasi 1,6 mld dal 2016. Ipotesi quanto meno azzardata, però, secondo l'analisi del Servizio del bilancio di palazzo Madama.

Secondo il dossier, sui tagli per l'acquisto di beni e servizi ci sarà «difficoltà a conseguire un risparmio pieno in corso d'anno». Tanto più, come del resto già segnalato anche dalla Ragioneria, «non sembra prudente ipotizzare di conseguire risparmi calcolati su base annuale nel ristretto arco di tempo intercorrente tra le date di rinegoziazione dei contratti», che avverrà dopo l'entrata in vigore della legge di conversione del decreto, e fi-



ne anno. Insomma, risparmiare quelle cifre in 3-4 mesi appena, rasenta la follia. E così sarà anche in seguito, e non solo per il 2015. Perché davanti alla rinegoziazione dei contratti all'orizzonte spunteranno verosimilmente valanghe di contenziosi e «l'adozione di comportamenti degli operatori privati volti a ridimensionare l'impatto della norma fornendo prodotti di minore qualità ovvero sfruttando, in taluni ambiti, una situazione di sostanziale monopolio». Rischio flop altissimo, insomma. Ragionamento analogo viene fatto per la manovra sui dispositivi medici, con l'aggiunta che «la possibilità effettiva di realizzare la correzione di spesa prospettata appare condizionata dal livello di tale correzione, che già nel 2016 dovrebbe attestarsi al 9% annuo (quasi il doppio di quanto previsto per beni e servizi), soprattutto considerando che nell'arco di due anni si è già registrato un calo di tale aggregato di spesa da 7 a 5,7 mld circa». In sostanza, sarebbe un massacro per il settore. E per gli assistiti. E dietro l'angolo, il rischio di un altro buco nell'acqua sul fronte dei risparmi.

Ricostruzioni, quelle dei tecnici del Senato, che non hanno scalfito la commissione Bilancio di palazzo Madama, che ha trasmesso il testo del decreto all'aula senza nulla toccare di quelle norme. Ma intanto il Governo è stato messo sull'avviso. Perché i payback sui farmaci e accordo sui tagli, potrebbero mancare all'appello fino a 2,5 mld. E la spending andrebbe rafforzata perfino di più.

© RIPRODUZIONE RISERVATA