



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Luca Pani

L'innovazione sostenibile

Il farmaco e le sfide
per il futuro del nostro
Servizio Sanitario Nazionale

Prefazione di Beatrice Lorenzin

Luca Pani

L'INNOVAZIONE SOSTENIBILE

Il farmaco e le sfide per il futuro
del nostro Servizio Sanitario Nazionale

A cura dell'Ufficio Stampa
e Comunicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Hanno scritto per il sito AIFA:

Nino Cartabellotta

Mauro De Rosa

Gianpiero Fasola

Marco Marzioni

Andrea Messori

Area Coordinamento Affari Amministrativi
e Uffici di Staff dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Area Ispezioni e Certificazioni

Area Pre-autorizzazione

Area Registrazione

Area Strategie e Politiche del farmaco

Area Vigilanza post-marketing

*A mia moglie Anna Maria, palindromo
metaforico della mia vita, che mi ha sopportato
oltre ogni ragionevole dubbio.*



© 2015 EDRA S.p.A. – Tutti i diritti riservati

Edra S.p.A.

Via G. Spadolini 7, 20141 Milano

Tel. 02 881841 – Fax 02 88184.302

Giorgio Albonetti

Presidente

Ludovico Baldessin

Chief Operations Officer

Rossana Mogni

Project Manager

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

Fuori commercio

Indice

PREFAZIONE	5
RINGRAZIAMENTI	7
INTRODUZIONE	9
1. NUOVE POLITICHE DEL FARMACO IN UN MONDO CHE CAMBIA	11
1.1 Il diritto alle cure per tutti: una sfida per l'intero Servizio Sanitario Nazionale	12
1.2 Tagli alla Sanità e far di conto con la Salute	15
1.3 Le sfide farmaceutiche del mondo ultra-globalizzato	18
1.3.a L'attuale industria del farmaco	18
1.3.b I nuovi competitori mondiali e la tutela della qualità	22
1.3.c Le iniziative dell'Unione Europea	23
2. LE SFIDE DELL'INNOVATIVITÀ PER IL SISTEMA REGOLATORIO	25
2.1 Nuovi scenari nell'autorizzazione e valutazione dei nuovi farmaci	27
2.1.a Le peculiarità del modello AIFA	27
2.1.b Nuovi modelli autorizzativi	29
2.1.c L'utilità del dialogo precoce con le aziende	30
2.2 Il "caso sofosbuvir"	32
2.2.a Dall'etica del profitto al profitto dell'etica: sofosbuvir come esempio di farmaci dal costo insostenibile, una sfida drammatica per i sistemi sanitari e un rischio morale per l'industria	33
2.2.b AIFA: per epatite C obiettivo eradicazione della malattia con un piano nazionale a lungo termine	39
2.2.c Epatite C: verso un approccio terapeutico clinicamente appropriato ed economicamente sostenibile	40
2.3 Il "caso Avastin-Lucentis": il prezzo di un farmaco rappresenta i milligrammi di principio attivo oppure il valore del risultato clinico?	44
2.3.a I meccanismi di determinazione dei prezzi	44
2.4 Farmaci oncologici: fare spazio all'innovazione di valore	47
2.5 La proteina da cinque miliardi di dollari e il futuro dello sviluppo dei farmaci	49
2.6 Farmaci innovativi. Il futuro della sostenibilità è nella negoziazione del prezzo a livello europeo	51
2.7 Accesso alle cure, innovazione e sostenibilità. Il potenziale contributo degli equivalenti e dei biosimilari	53
2.7.a La penetrazione dei farmaci equivalenti	53
2.7.b La bioequivalenza e gli studi di biodisponibilità	54
2.7.c Qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali equivalenti	55
2.7.d I risparmi conseguibili con i generici	56
2.7.e Biosimilari. Il nuovo fronte delle genericazioni	57
2.7.f Biosimilari: verso una visione europea comune	59
2.7.g La nomenclatura dei farmaci biosimilari	61

3. IL FUTURO DELLE TERAPIE, LE TERAPIE DEL FUTURO	63
3.1 Editing genetico e “taglia e incolla molecolare”: nuove speranze di cura?	64
3.2 Biofarmaceutica all’avanguardia tecnologica e commerciale del settore farmaceutico	72
3.2.a Prodotti biofarmaceutici. Le approvazioni in Europa e negli Stati Uniti dal 2010 al 2014	76
3.2b E in Italia?	80
3.3 Dal DNA artificiale nuove speranze per la Scienza, anche regolatoria	82
4. PROSPETTIVE ETICHE E REGOLATORIE NELL’ERA DEI BIG DATA	85
4.1 La rivoluzione dei Big Data nel mondo del farmaco	86
4.2 L’infosfera e l’innovazione nel mondo farmaceutico	88
4.3 I Pazienti, la Salute Digitale e lo IoT (Internet delle cose)	90
4.4 Gli Open Data e il dibattito internazionale	93
4.5 “Dare un senso ai dati sulla salute”. Da un commento su <i>Nature</i> spunti di riflessione sulla Sanità digitale	96
5. DEMENZA E ALZHEIMER. “EPIDEMIE” FUTURE E PROSPETTIVE DI CURA	99
5.1 Demenze: la nuova epidemia globale	100
5.2 Immunoterapie per l’Alzheimer: stato dell’arte e prospettive	103
6. OLTRE I LIMITI DELLA SCIENZA?	107
6.1 Tra realtà e fantascienza: i progressi nel campo degli impianti neurali	108
6.2 Il potenziamento della performance cerebrale tra problemi Etici e Regolatori	112
7. LA DIFESA DELLA SCIENZA REGOLATORIA	115
7.1.a Il progresso scientifico non può essere fermato dalle emozioni	117
7.1.b “Cure miracolose”: la voce dei pazienti nella Guida “Non ho nulla da perdere a provarlo”	119
7.1.c Dal Metodo Di Bella a quello Stamina: la chiarezza prima di tutto	121
7.1.d Di Bella e Stamina: tra sprechi e illusioni	123
7.1.e Caso Stamina: condannati i truffatori di speranze	126
7.1.f AIFA su sentenza Stamina: “solo verifica scientifica stabilisce validità delle cure”	128
7.1.g La Corte europea dei diritti dell’uomo stabilisce che l’evidenza scientifica deve supportare le terapie compassionevoli	129
7.1.h Perché non siamo riusciti a fermare subito Stamina	131
7.1.i Le staminali come grimaldello per indebolire il sistema regolatorio – Bianco e Sipp su <i>Nature</i>	133
7.1.l Cattaneo e Corbellini su <i>Nature</i> : prendere posizioni contro la pseudoscienza	135
7.1.m Caso Stamina: cronaca di una decisione annunciata	137
7.2 Non solo Stamina: Mickey Mouse, l’ideologia e il morbillo	140

Prefazione



Beatrice Lorenzin

Mentre questo volume va in stampa, la *Food and Drug Administration* (FDA) americana ha iniziato a valutare la domanda di registrazione del suo primo farmaco digitale. Parliamo di un prodotto farmaceutico per il trattamento dei disturbi mentali che unisce una molecola chimica con un sensore a radiofrequenza ingeribile, più piccolo di un granello di sabbia. Il sensore, una volta ingerito, viene attivato dal pH acido dello stomaco e trasmette informazioni all'esterno, a una ricevente posizionata sul corpo del paziente e da lì verso uno *smartphone* e nel *cloud computing*. In questo modo i medici saranno informati sull'adesione alla terapia e sulla variazione di parametri fisiopatologici.

I ricercatori che mi hanno raccontato questi prodigi, ieri visionari, di fronte ai primi grandi risultati la definiscono l'evoluzione più recente della specie *Pharma*. Gli stessi, come l'Autore di questo volume, adesso vedono il futuro puntare direttamente verso il tramonto della Medicina tradizionale per trasformare le scienze biologiche e cliniche in discipline multimediali dell'informazione.

Non devono avere tutti i torti se alcune aziende farmaceutiche (le cosiddette *Big Pharma*) per affrontare sul campo questa nuova partita hanno stretto *partnership* con giocatori non "tradizionali" come IBM, Google e Apple.

Mi hanno raccontato di Watson, una piattaforma tecnologica sviluppata dall'IBM che analizza dati destrutturati, circa l'80% di tutti i dati esistenti, e li mette in relazione tra loro. È evidente che non si tratta più soltanto di un computer ma piuttosto di un vero e proprio sistema cognitivo che utilizza modelli predittivi provenienti da competenze non correlate. Watson incrocia, 24 ore al giorno e 7 giorni su 7, enormi masse di dati molecolari e clinici, per cercare di simulare possibili effetti collaterali o scoprire con accuratezza meccanismi d'azione di principi attivi vecchi o nuovi sui bersagli biologici (*biomarkers*) per poi disegnare sperimentazioni cliniche sempre più mirate, sempre più veloci e quindi sempre più economiche.

Per sviluppare delle applicazioni mediche Watson è stato "allenato" dal *Memorial Sloan Kettering* di New York in oncologia e, di recente, nella ricerca delle più adatte sperimentazioni cliniche in corso per un qualsiasi paziente affetto da una qualunque patologia neoplastica, in tutto il mondo.

Google ha smesso da tempo di essere “solo” un motore di ricerca. Insieme a Facebook è probabilmente alimentato dai più sofisticati algoritmi matematici predittivi che siano mai stati sviluppati e che adesso vengono utilizzati in Medicina. Qualche mese fa Google ha stretto un'alleanza con un'azienda farmaceutica per sviluppare modi migliori di quelli attuali per raccogliere, analizzare e comprendere i *database* esistenti sul diabete di tipo 1 e 2. Queste nuove applicazioni includono, come nel caso del *Research Kit Apple*, i cosiddetti sensori portabili che spaziano dagli *smartphones* agli *smartwatches*.

Davanti a tutto non possiamo non pensare all'urgenza con cui attrezzare il nostro Servizio Sanitario Nazionale per salvaguardare il suo enorme patrimonio di competenze, di valore, ma soprattutto di solidarietà. Perché le scoperte devono migliorare la qualità dell'assistenza, per tutti. La solidarietà è il principio al quale ancorare ogni sviluppo, ogni futuro. Per riuscire a farlo, e per difendere ciò che il SSN rappresenta per tutti gli italiani, dobbiamo essere in grado di anticipare le sfide che affronteremo nei prossimi anni. La rivoluzione Copernicana della Medicina non avverrà in una decade ma nello spazio dei prossimi 12-24 mesi, e non sarà solo un momento da “shock tecnologico” quanto l'effetto di una serie di salti paradigmatici che ci stanno già conducendo verso un nuovo modo di costruire il rapporto paziente-medico. Questo libro ci aiuta a capire tutto questo, e forse qualcosa di più.

Beatrice Lorenzin
Ministro della Salute

Ringraziamenti



Luca Pani

L'idea di questo volume è nata nel mese di dicembre del 2011, poco dopo aver assunto la Direzione Generale pro-tempore dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Apparve infatti subito chiaro con una buona dose di consapevolezza forse visionaria, che il mondo regolatorio (e non solo quello) si sarebbe trovato ad affrontare degli scenari temibili ma nello stesso tempo straordinariamente stimolanti per cercare di risolvere una delle grandi sfide dell'epoca moderna: il futuro nell'innovazione sostenibile.

Una vita dedicata alla clinica, alla ricerca, allo sviluppo e – ultimamente – alla valutazione di prodotti farmacologicamente attivi rendeva palese come, in questo campo, nulla più sarebbe stato uguale a ciò che era stato: il mondo dell'assistenza farmaceutica, così come l'avevamo conosciuta e governata, sarebbe stato scardinato per sempre dall'arrivo di nuove possibilità di cura sempre più personalizzate, persino mirate al singolo paziente e, in alcuni casi, dai costi elevatissimi. Le Agenzie regolatorie come la nostra avrebbero dovuto adeguarsi con nuove procedure e organizzazioni sempre più complesse per gestire un simile cambiamento continuando a garantire l'assistenza a cui i malati erano abituati e che, come avremmo visto, avrebbero continuato a pretendere. Una sfida epocale che l'AIFA ha immaginato e raccolto con largo anticipo, confrontandosi soprattutto a livello internazionale, e che è stata oggetto di approfondimenti offerti continuamente al pubblico attraverso il sito istituzionale e i canali social. La rilevanza delle tematiche trattate, i dibattiti in corso in ambito mondiale, il confronto tra esperienze diverse con l'obiettivo comune di garantire la sostenibilità dell'innovazione e di riportare la scienza al centro del sistema regolatorio, sono alla base della nascita di questo libro, che intende porsi quale strumento di riflessione per i cittadini, gli operatori sanitari, le Istituzioni.

Il mio ringraziamento va a tutti coloro senza i quali questo volume non sarebbe mai nato.

Ringrazio tutti quelli che hanno deciso di seguirmi in questa modalità di fare comunicazione diretta e che hanno scritto per il sito dell'Agenzia con impegno e dedizione. Un ringraziamento assolutamente speciale va ai ragazzi (perché alcuni di loro sono davvero giovani!) dell'Ufficio Stampa e Comunicazione che mi hanno assecondato nelle mie richieste, spesso senza limiti di orario, in cui segnalavo loro un articolo da tradurre, un editoriale da riadattare, un'idea da inseguire e sviluppare e che trovate in tutti i capitoli di questo volume. Allo stesso modo mi sento personalmente riconoscente verso i dirigenti, i funzionari e i collaboratori sia tecnico-

scientifici che amministrativi degli Uffici dell'AIFA per il lavoro e i sacrifici che sono alla base dell'operato giornaliero dell'Agenzia e formano la sostanza oggetto di queste narrazioni. Perché senza dubbio tutti noi di AIFA abbiamo una grande opportunità per migliorare la vita delle persone, ma anche faticose responsabilità. E allora è giusto ricordare le motivazioni che ci fanno onorare giuramenti millenari e ci danno la forza di impegnarci sempre di più e sempre meglio.

Correggo queste bozze durante uno dei voli che per pochi giorni mi portano negli Stati Uniti da mia moglie e dai miei due figli americani che ho potuto vedere pochissimo negli ultimi quattro anni e cui dedico questa ennesima fatica editoriale, perché a loro devo altrettanta umile riconoscenza. Poco prima di imbarcarmi, mi giunge un messaggio su Facebook che trascrivo: "Da molto tempo la seguo su Twitter, ho avuto modo di incontrarla a un convegno di EpaC sui nuovi farmaci per l'HCV, so che da quando c'è lei a capo dell'AIFA molte cose sono cambiate anche per me. Prima di fare la cura compassionevole con sofosbuvir+daclatasvir ero in lista per il trapianto di fegato mentre ora, visti i risultati, non più. Un buon traguardo sia il mio che il suo. Buon lavoro."

E buon lavoro sia, per tutti.

Luca Pani

Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Introduzione

«In una società impregnata di tecnologia come la nostra, ma sempre più assediata da nuovi profeti, impeti di irrazionalità e falsa ricerca del meraviglioso, allontanarsi dalla scienza o permettere che venga demonizzata, significa in realtà consegnarci ai veri demoni: l'irrazionalità, la superstizione, il pregiudizio, ed entrare in un'epoca di nuovo oscurantismo. Io sostengo che c'è molta più meraviglia nella scienza che nella pseudoscienza. E in aggiunta, in qualsivoglia misura questo termine abbia alcun significato, la scienza ha la virtù aggiuntiva, e non è di poco conto, di essere vera.»

Carl Sagan

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) svolge, insieme ad altre Istituzioni pubbliche, un ruolo di grande responsabilità nella tutela della salute nel nostro Paese. La sua funzione è garantire che i farmaci commercializzati in Italia siano efficaci e sicuri, che rispettino i requisiti di qualità richiesti dalla normativa vigente, che la ricerca in ambito farmaceutico sia incentivata e focalizzata soprattutto sui bisogni insoddisfatti e sulle terapie innovative e che tutto ciò si svolga nel rispetto dei vincoli di bilancio dello Stato.

Ma l'Agenzia è anche impegnata a promuovere la cultura del farmaco, che significa diffondere tra gli operatori sanitari e la popolazione generale un'informazione validata scientificamente sulle modalità, i tempi e l'opportunità di assumere un medicinale: in altri termini, far sì che l'uso dei farmaci sia appropriato e che il paziente aderisca in modo corretto alle terapie, monitorando e riducendo, per quando possibile, gli effetti collaterali.

Realizzare questi scopi richiede competenza, disponibilità al dialogo, trasparenza, indipendenza da chiunque, spesso in uno scenario paradossale, persino da se stessa. Sempre più importante è poi la capacità di comunicare la conoscenza, per non lasciare il campo alla disinformazione, agli interessi di parte, alla malafede, che si annidano ovunque e che sono potenzialmente in grado di generare gravi conseguenze per la salute dei cittadini.

Consapevole di ciò, negli ultimi anni l'AIFA ha intensificato l'attività d'informazione e comunicazione su tematiche regolatorie e scientifiche di attualità suscitando attenzione e interesse tanto negli addetti ai lavori quanto nell'opinione pubblica e contribuendo al dibattito sul nuovo scenario che si sta delineando a livello globale nel mondo del farmaco e nella sanità nel suo complesso.

In questo libro l'Agenzia raccoglie e sistematizza per aree tematiche una piccola parte del materiale pubblicato sul portale istituzionale negli ultimi due anni, integrato e aggiornato laddove necessario, per offrire al lettore una visione dinamica degli argomenti affrontati.

«Io sostengo che ci sia molta più meraviglia nella scienza che nella pseudoscienza» affermava Carl Sagan, uno dei più famosi astronomi, astrofisici e astrochimici del XX secolo. Quel “provocante senso di meraviglia” innato nell'uomo, che anima di curiosità e sete di conoscenza il bambino, va via via spegnendosi con il passaggio all'età adulta perché non sufficientemente incoraggiato. Quando la scienza si ritrae, rinunciando alla sua capacità d'incanto, in quel varco non più presidiato s'inocula e prolifera il germe della pseudoscienza.

Le cronache recenti hanno fornito un'ampia gamma di esempi di negazione della scienza e di delegittimazione del sistema di regole su cui si basa la credibilità della comunità scientifica internazionale. Grazie a quelle regole, l'uomo ha compiuto tanti passi avanti in diversi campi del sapere imparando a conoscere e a conoscersi, a prendersi cura di sé e degli altri, a guarire dalle malattie e a prevenirle.

La sete di conoscenza e la mole di fonti di informazione (o pseudoinformazione) più o meno attendibili e verificate a disposizione di tutti e a portata di *click*, rendono ancora più necessaria una presenza qualificata delle istituzioni sanitarie, accademiche, formative nel mondo globalizzato e complesso della comunicazione scientifica anche allo scopo di favorire una più matura consapevolezza da parte dei cittadini nel saper discernere la buona dalla cattiva informazione e non lasciarsi fuorviare dai ciarlatani e dalle teorie del complotto.

In questo modo l'AIFA intende continuare a fornire il suo contributo al dibattito su temi che, direttamente o indirettamente, hanno grande rilevanza per la salute dei cittadini e per il futuro del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

1. Nuove politiche del farmaco in un mondo che cambia

Una riflessione sul carattere universale e solidaristico del Servizio Sanitario Nazionale e sulle sue prospettive anche in relazione alle ipotesi ricorrenti di tagli consente di porre l'accento sulla necessità di una revisione complessiva delle politiche del farmaco, alla luce di una serie di fattori, ben individuati nell'analisi programmatica pubblicata di recente dalla Commissione Europea, che hanno e avranno un impatto determinante sulla salute, sui diritti alle cure e sulla sostenibilità economica a livello globale.

1.1 Il diritto alle cure per tutti: una sfida per l'intero Servizio Sanitario Nazionale

1.2 Tagli alla Sanità e far di conto con la Salute

1.3 Le sfide farmaceutiche del mondo ultra-globalizzato

1.3.a L'attuale industria del farmaco

1.3.b I nuovi competitori mondiali e la tutela della qualità

1.3.c Le iniziative dell'Unione Europea

1.1 Il diritto alle cure per tutti: una sfida per l'intero Servizio Sanitario Nazionale

Assicurare a tutti i cittadini, indipendentemente dalle condizioni socio-economiche, le prestazioni sanitarie primarie e i farmaci essenziali è una prerogativa incompressibile per il nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Anche Paesi che hanno sempre avuto un differente approccio pubblico alla salute, come gli Stati Uniti, hanno avviato dibattiti o riforme volti a estendere il più possibile la copertura sanitaria di base, per porre un freno alle disuguaglianze tra coloro che possono permettersi un'assicurazione sanitaria e altri che non hanno la stessa opportunità.

Il nostro SSN è ancora un baluardo della salute dei cittadini, ed è ciò che garantisce a tutti, anche agli indigenti, l'accesso alle cure primarie anche tramite la dispensazione di farmaci essenziali per patologie importanti. I tre quarti della spesa farmaceutica totale del nostro Paese sono a carico del SSN; un motivo di orgoglio, ma soprattutto un impegno per chi è tenuto a prendere decisioni che hanno un impatto diretto e immediato sulla salute di tutti.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ha il compito di tutelare la salute e la sostenibilità economica dell'intero sistema farmaceutico italiano, ha di fronte una sfida rappresentata dai nuovi farmaci, in particolare quelli davvero innovativi, che graveranno soprattutto sulla spesa ospedaliera. Dobbiamo fare i conti, d'altra parte, con l'ultima stagione di scadenza brevettuale dei cosiddetti *blockbuster*, che ha consentito in questi anni, promuovendo il ricorso ai medicinali equivalenti, di tenere sotto controllo la spesa farmaceutica territoriale.

Andranno individuate nuove strade per assicurare ai cittadini le cure di cui hanno bisogno, ma per farlo servono strategie condivise a livello globale. La globalizzazione ha toccato infatti tutte le fasi della vita del farmaco, dalle sperimentazioni cliniche alla produzione e commercializzazione delle materie prime, dal fenomeno della contraffazione alla farmacovigilanza, senza trascurare la gestione delle informazioni scientifiche e dei dati sensibili o d'interesse economico. Solo un'ottica d'insieme e una collaborazione senza frontiere consentiranno di pilotare questa macchina complessa.

Bisogna avere però il coraggio di compiere scelte precise: ottimizzare, ad esempio, gli investimenti in Ricerca e Sviluppo e saper riconoscere, valorizzare e premiare la vera innovazione terapeutica. Anche su questo l'AIFA ha avuto il coraggio di indicare – attraverso un algoritmo dedicato all'innovatività – un percorso che ha già ricevuto apprezzamento e consensi in Europa e nel mondo.

Fondamentale è poi la collaborazione con i professionisti della salute che operano nelle singole Regioni italiane, cui l'Agenzia fornisce supporti preziosi per l'appropriatezza prescrittiva come i nuovi Registri di Monitoraggio, le Note, il Prontuario Farmaceutico e i percorsi terapeutici decisionali pubblicati sul portale istituzionale¹.

¹ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/terapie-spersonalizzate-e-il-futuro-della-medicina>.

Tra le priorità vi è quella di un'informazione autorevole e indipendente, che dia al cittadino fiducia e consapevolezza, dotandolo degli strumenti necessari per districarsi nel flusso di informazioni spesso parziali, inattendibili e distorte, veicolate soprattutto in rete su questioni legate alla salute e alle cure. Si assiste di frequente a casi in cui idee non validate scientificamente si trasformano per "volontà popolare" in un dato meritevole di dignità scientifica o, addirittura, di richiesta di rimborsabilità. L'onda emotiva che anche di recente ha accompagnato le vicende di bimbi affetti da patologie gravissime e lo sconforto dei loro familiari, disposti a tutto pur di potere nutrire una benché minima speranza, riporta alla mente alcuni fatti analoghi del passato, in cui la propaganda a scopo persuasivo, unita a un dibattito scientifico e politico inadeguato, ha usato strumentalmente la comprensibile e legittima disperazione dei malati e del loro dolore per oscurare e ostacolare le ragioni della scienza e della medicina. Il più delle volte, però, senza che esistessero elementi comprovanti l'efficacia e la sicurezza di questi presunti farmaci salvifici.

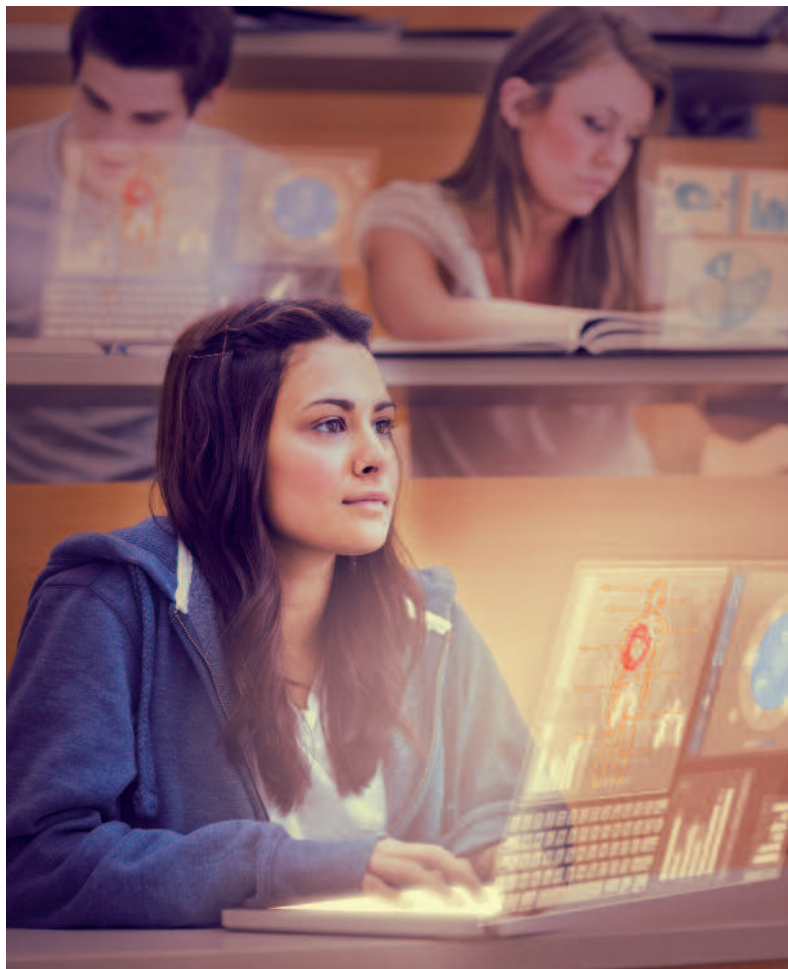
In tutti questi casi spetta alle Autorità sanitarie, specie a quelle regolatorie, il delicatissimo compito di assumere decisioni basate sul metodo e sul rigore scientifico, andando oltre le prospettive soggettive e le spinte emotive. Ciò prima di tutto per il rispetto che meritano i malati e le loro famiglie, che hanno diritto a una speranza fondata e non possono essere sacrificati sull'altare di interessi di altra natura, che impediscono le conquiste reali e sottraggono energie e risorse che andrebbero virtuosamente destinate a garantire le cure a tutti.

In un editoriale² pubblicato a novembre del 2014 sul *New England Journal of Medicine*, Michael Stillman e Monalisa Taylor, due medici del Dipartimento di Medicina dell'Università di Louisville, KY, hanno denunciato «quanto sia terribilmente e tragicamente disumano che decine di migliaia di cittadini americani muoiano ogni anno per mancanza di assicurazione sanitaria», e hanno messo in discussione il sistema di *welfare* americano e le proprie responsabilità di professionisti della salute.

«In primo luogo, – scrivono – noi dobbiamo onorare il nostro dovere professionale fondamentale che è quello di aiutare. In secondo luogo, possiamo prendere confidenza con gli aspetti normativi e informare i nostri pazienti sulle proposte di riforme sanitarie. Infine, possiamo esercitare pressioni sulle nostre organizzazioni professionali per chiedere assistenza sanitaria per tutti».

Essere sprovvisti di assistenza sanitaria significa non potersi permettere diagnosi precoci, interventi o cure dai costi ingenti. E lo sanno bene i medici americani, che tutti i giorni incrociano nel loro percorso tanti *dead man walking*, uomini e donne che, pur avendo un lavoro, non hanno un'assicurazione sanitaria e devono rinunciare anche al diritto alla speranza. Medici

² <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1312793>.



che non accettano di essere impotenti e che fanno il possibile per arginare il fenomeno o favorire un cambiamento culturale.

Il diritto alla salute è uno dei principi fondamentali della nostra Carta Costituzionale (art. 32), un diritto per il cittadino e un dovere per la collettività, che si coniuga con un altro pilastro, quello dell'uguaglianza tra i cittadini. È un concetto all'apparenza semplice, ma in realtà molto complesso e tutt'altro che scontato nel suo riconoscimento e nella sua applicazione quotidiana. Significa dotare tutta la popolazione residente in Italia degli strumenti formativi e informativi necessari per avere coscienza della propria salute, dei rischi evitabili connessi agli stili di vita, del valore della prevenzione e della diagnosi precoce delle patologie, garantire a tutti condizioni ambientali, lavorative e sociali compatibili con stili di vita corretti e consentire a tutti l'accesso tempestivo alla

diagnosi e alle terapie e una rete efficiente di assistenza sanitaria che supporti il malato nelle diverse fasi della patologia.

Una sfida che richiede un impegno comune e condiviso del legislatore, delle Istituzioni sanitarie, dei professionisti della salute e dei cittadini. Una sfida da affrontare tutti giorni con un enorme senso di responsabilità.

1.2 Tagli alla Sanità e far di conto con la Salute

Stupore e incredulità. È la reazione in cui ci imbattiamo più di frequente quando raccontiamo ai nostri colleghi stranieri che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano si fa carico di una quota ben superiore al 75% della spesa complessiva per i farmaci ed è l'unico ancora in grado di garantire a tutti i cittadini (e anche agli immigrati clandestini) le cure fondamentali.

Fino a ora, verrebbe da pensare. La parola d'ordine più in voga nel dibattito pubblico, infatti, è "taglio" o, nell'accezione politicamente corretta, "riduzione della spesa sanitaria". In giornate frenetiche ricche di tabelle, simulazioni, modelli economici portati sino alle estreme conseguenze anche l'Agenzia Italiana del Farmaco ha ragionato, numeri alla mano, sui cosiddetti "tagli", lineari o meno, alla spesa farmaceutica. In particolare ci siamo chiesti cosa comporterebbe un'ipotetica contrazione del budget per l'assistenza farmaceutica e per le procedure di ripiano della spesa in caso di sfondamento dei "tetti". Abbiamo ipotizzato un valore pari a circa 1,1 miliardi all'anno, per tre anni, del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) globale che abbiamo quindi utilizzato come base di calcolo dei valori di finanziamento della spesa farmaceutica, territoriale e ospedaliera.

Se così fosse, nel triennio 2015-2017 il finanziamento dell'assistenza farmaceutica subirebbe una contrazione di 215 milioni di euro (circa 70 milioni di euro l'anno) che potrebbe sembrare ben poca cosa se, nel medesimo periodo, non vi fossero farmaci rilevanti in registrazione. Oltretutto questa eventuale "manovra" peserebbe in maniera rilevante sulla spesa farmaceutica ospedaliera, che è già significativamente oltre il tetto del 3,5%, mentre per la spesa territoriale l'effetto potrebbe forse essere più contenuto, visto che si tratta di una voce "sotto apparente controllo"; le terapie che si stanno rendendo disponibili (e quelle che si renderanno disponibili nel corso degli anni a venire) potrebbero però cambiare questo scenario e generare una spesa incrementale per il SSN certamente superiore agli avanzi attualmente stimati rispetto anche al tetto della spesa territoriale per esempio con la rimborsabilità dei farmaci anti epatite C. Tutto ciò va ricompreso in un quadro generale in cui la spesa delle strutture sanitarie pubbliche, incluse le Aziende Ospedaliere, cresce a un tasso medio annuo di 457 milioni di euro, mentre aumenta contestualmente la spesa sostenuta dal cittadino.

È evidente che un tale scenario renderebbe sempre più impervio garantire ai cittadini gratuitamente l'accesso ai nuovi farmaci, che nella maggior parte dei casi andrebbero proprio a collocarsi all'interno della spesa ospedaliera. Per quest'ultima componente il disavanzo rispetto al tetto previsto del 3,5% per i prossimi tre anni potrà ammontare a diversi miliardi di euro di cui circa 2 nel solo 2015.

Se tutte queste cifre non fossero sufficienti, a rendere l'analisi più complessa, come ha rilevato più volte pubblicamente anche il Ministro della Salute Beatrice Lorenzin, c'è il fatto che siamo alle soglie di una rivoluzione del settore farmaceutico. Una serie d'innovazioni, nate nei

laboratori e nei centri di ricerca negli ultimi dieci anni, stanno arrivando sul mercato mondiale ed europeo, tutte con procedura centralizzata. Si tratta di prodotti eterogenei, alcuni dal potenziale terapeutico elevato e con costi altrettanto importanti, capaci di scuotere dalle fondamenta i calcoli e i ragionamenti consolidati ma, soprattutto, i modelli utilizzati sinora.

Nel prossimo futuro arriveranno altre molecole, forse ancora più evolute e sofisticate. Oltre ad altre terapie per l'epatite C, verrà chiesta la registrazione per gli anticorpi monoclonali per tentare di combattere l'Alzheimer e le demenze in genere, i tumori (es. carcinoma mammario, polmone, colon-retto, pancreas, rene e melanoma), il colesterolo LDL, l'asma e alcune tossine batteriche. Poi ci saranno nuovi antiretrovirali, con un impatto economico stimato per il SSN che va da parecchie decine a diverse centinaia di milioni di euro per i prossimi due-tre anni.

Il nostro fondo per l'innovazione concettualmente (oltre che economicamente) eccezionale appena finanziato con 500 milioni di euro dedicati, potrebbe non bastare e dovrà essere riadattato per evitare di destabilizzare l'intero sistema farmaceutico industriale italiano.

Saremo in grado di rimborsare tutti questi nuovi farmaci? Saremo in grado di garantire l'accesso a tutti i pazienti che ne hanno necessità, preservando lo straordinario carattere solidaristico e universale della nostra sanità pubblica? Saremo in grado, anche nei prossimi anni, di premiare l'innovazione farmaceutica e sostenere gli investimenti in Ricerca e Sviluppo che promettono nuovi traguardi per la cura di patologie gravi e rare? È possibile dare una risposta a questi interrogativi mentre discutiamo di tagli e riduzioni che si abbatterebbero su budget già duramente messi alla prova?

Intanto un altro mondo si è chiuso, definitivamente, alle nostre spalle. È quello dei farmaci *blockbuster* ad alta remuneratività (oltre 1 miliardo di dollari anno) perché ad ampio spettro di utilizzo pur con costi per confezione relativamente contenuti se confrontati con i prodotti in arrivo. Il periodo in cui l'industria coglieva i "frutti dai rami più bassi" è tramontato. Oggi si studiano e si sviluppano farmaci biotecnologici "personalizzati" su genotipi di precisione che dovrebbero agire su obiettivi selettivi.

Siamo consapevoli che la ricerca e lo sviluppo di questo tipo di molecole richiedano tempi e costi importanti ma in assenza di nuove modalità di interazione tra regolatori, pagatori, operatori della salute e aziende, simili strategie porteranno il sistema al collasso finanziario. Le leve che finora ci hanno consentito di tenere a bada la spesa farmaceutica garantendo l'accesso alle cure essenziali non saranno più sufficienti: tutte le "vecchie" molecole hanno perso o perderanno nei prossimi due-tre anni (2017 circa) la copertura brevettuale e i risparmi prodotti grazie alla promozione dei farmaci equivalenti non saranno più replicati, mentre dall'impiego dei biosimilari nonostante importanti iniziative di sostegno anche da parte dell'AIFA non sembrano prodursi ancora i risparmi auspicati.

Per il nuovo mondo, occorrono quindi nuovi paradigmi e nuove strategie. Dobbiamo avere il coraggio di affermare, con chiarezza, che la quota del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) de-

dicata certamente ai farmaci di uso ospedaliero e molto probabilmente a quelli di uso territoriale non sarà più adeguata se si vuole garantire l'accesso dei pazienti a prodotti con un vero potenziale di innovazione terapeutica. Sarebbe riduttivo pensare che poche misure per quanto puntuali possano essere capaci di portarci indenni attraverso un futuro popolato di incognite. La chiave di volta potrebbe stare in un cambiamento, proprio a livello europeo, che inviti gli Stati membri a rendere quanto più possibile omogenee le proprie procedure di definizione del prezzo e rimborso dei farmaci e che sperimenta, tramite l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), nuove modalità di autorizzazione all'immissione in commercio. L'intero sistema regolatorio continentale è impegnato a mettersi in discussione per ridefinire le regole del gioco, con la consapevolezza che bisognerà tornare a farlo ogni volta che una serie di *disruptive innovations* ridisegnerà gli equilibri faticosamente raggiunti. Anche il nostro Paese dovrà farsi trovare pronto, dimostrando di essere in grado di reagire per tempo alle sollecitazioni dell'innovazione farmaceutica e offrendo le risposte adeguate alla legittima domanda di salute della popolazione.

1.3 Le sfide farmaceutiche del mondo ultra-globalizzato

Come abbiamo visto le politiche del farmaco rappresentano oggi una delle sfide cruciali per i decisori pubblici. Da queste scelte dipendono non solo la disponibilità di terapie più efficaci e sicure e quindi la possibilità di migliorare le condizioni di salute e la qualità della vita dei cittadini, ma anche la sostenibilità dei sistemi finanziari, vista l'incidenza della spesa farmaceutica sulla spesa sanitaria complessiva e di quest'ultima sui bilanci pubblici.

Non è un caso se la Commissione Europea ha recentemente dedicato al settore farmaceutico un documento d'analisi programmatica, "L'industria farmaceutica: un settore strategico per l'economia europea"³, come punto di partenza per la definizione di un'agenda strategica che affronti le priorità e le sfide imminenti.

1.3.a L'attuale industria del farmaco

Il mercato mondiale dovrebbe raggiungere quasi 1,4 trilioni di dollari entro il 2020 (era "solo" di 1 trilione nel 2015) con una crescita di circa 80 miliardi di dollari per anno. Neanche la crisi economica globale sembra essere stata in grado di impedire l'espansione della spesa farmaceutica nel lungo periodo, se si considerano fattori come l'invecchiamento della popolazione (si prevede che il numero di ultra 65enni aumenterà dai 92 milioni del 2013 a 148 milioni nel 2060), la prevalenza crescente delle malattie croniche (sindrome metabolica, diabete e demenze), la comparsa di nuove patologie e il riemergere di quelle che si reputavano debellate (tra cui alcune infettive gravi), i mutamenti climatici e la resistenza antimicrobica e naturalmente le neoplasie. Bisogna fare i conti con nuove terapie farmacologiche, spesso molto più costose, e con il diritto dei pazienti a ottenere un accesso tempestivo a farmaci più sicuri ed efficaci. Gli straordinari progressi nella conoscenza del genoma umano, nella biotecnologia e nella medicina di precisione hanno reso oggi ancora più ambiziose le attese della società e dei malati verso nuovi e più efficaci trattamenti farmacologici. Questo scenario rappresenta una nuova realtà per cui le strategie del passato sono obsolete e ormai, francamente, pretestuose.

Il primo passo è, quindi, dati alla mano, prendere atto del mutamento radicale che sta interessando il mondo del farmaco.

Dalla ricerca al mercato: utilità del dialogo tra aziende e regolatori ma non solo

Si dice sempre che il processo di Ricerca e Sviluppo (R&S) di nuove molecole è divenuto più complesso, costoso e rischioso. I costi di R&S si assestano intorno a 1 miliardo di euro per ogni

³ <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/7649/attachments/1/translations/en/renditions/native>.

nuovo farmaco che entra in commercio, mentre nel 1975 ammontavano a meno di 150 milioni di euro. Come si arrivi esattamente a queste cifre non è dato saperlo in dettaglio eppure sono quelle che tutti ripetono in modo coerente. Non sempre tali sforzi si traducono in un esito positivo, facendo venire il sospetto che forse il modello della R&S sia da rifondare radicalmente. Infatti, solo 5 su 5.000-10.000 dei potenziali farmaci studiati raggiungono la fase della sperimentazione clinica. Solo 1 di questi riceve il parere favorevole all'immissione in commercio da parte delle Agenzie regolatorie. Le Autorità regolatorie e le aziende, ma anche i pazienti e i prescrittori devono concorrere a migliorare l'efficienza complessiva del sistema. A tutti noi spetta il compito di riconoscere, valorizzare e promuovere la vera innovazione, rendere più fluide le procedure per l'ingresso sul mercato dei nuovi farmaci, intervenire laddove gli interessi economici potrebbero prevalere sui reali bisogni di salute, anche quando questi riguardano una popolazione più ristretta, speciale o meno "garantita" dall'opinione pubblica. L'industria, a sua volta, dovrebbe cogliere l'opportunità di un dialogo precoce con i regolatori per disegnare meglio i trial, accelerare il processo di sviluppo e ridurre i rischi di fallimento.



Gli *Scientific Advice* forniti dalle Agenzie regolatorie alle aziende, come dimostrano i dati degli ultimi anni⁴, si stanno rivelando di fondamentale importanza per il buon esito delle domande di autorizzazione.

L'AIFA ha sviluppato una serie di strumenti a supporto delle attività regolatorie, cliniche e amministrative allo scopo di ottenere informazioni utili per i processi decisionali. Gli accordi di accesso condizionato al mercato (*Managed Entry Agreements*) – che l'Agenzia ha introdotto già da alcuni anni e che supporta con i nuovi Registri di Monitoraggio, ponendosi tra le Nazioni leader a livello mondiale – consentono di mettere a disposizione dei pazienti nuovi trattamenti, garantendo al contempo un attento monitoraggio dei benefici terapeutici e del rapporto efficacia/sicurezza nella vita reale. L'interazione continua tra Agenzie regolatorie e sistemi assistenziali consente inoltre di adottare un approccio evolutivo nel pro-

⁴ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/agenzie-regolatorie-e-industria-l%E2%80%99importanza-di-un-dialogo-precoce>.

cesso autorizzativo, passando da un concetto “statico” di autorizzazione alla cosiddetta “autorizzazione progressiva”. L’accesso progressivo dei pazienti ai farmaci (*adaptive licensing* o meglio *progressive patient access scheme*), che l’EMA sta sperimentando in numerosi progetti pilota, è un processo di autorizzazione prospettico che inizia con l’autorizzazione precoce di un medicinale in una popolazione ristretta di pazienti e prosegue con una serie di fasi iterative di raccolta di evidenze e di adattamento dell’autorizzazione per estendere l’accesso al farmaco a popolazioni di pazienti più ampie.

Per affrontare le sfide dell’accesso dei pazienti all’innovazione e della sostenibilità dei sistemi di salute pubblica occorrerebbe accelerare e coniugare le procedure di *Health Technology Assessment* (HTA) e di *Scientific Advice* nelle fasi precoci di sviluppo dei farmaci e revisionarne il rapporto rischio/beneficio e beneficio/prezzo/rimborso man mano che la loro efficacia e sicurezza viene (ri)verificata nella pratica clinica reale.

L’AIFA si sta muovendo proprio in questa direzione, laddove il cuore della strategia italiana è rappresentato dai nuovi Registri di Monitoraggio, database dinamici che collezionano dati epidemiologici certificati e validati provenienti direttamente dalla pratica clinica. I Registri consentono di avere informazioni preziose sull’efficacia reale e sull’appropriatezza d’uso dei farmaci per rappresentare gli unici generatori di evidenza regolatoria nella *real life*. Il terzo grande database attraverso cui si realizza la rivalutazione dei farmaci dopo il loro ingresso sul mercato, oltre ai Registri e all’HTA, è quello della farmacovigilanza, il cui ruolo attivo è stato enfatizzato dalla nuova normativa europea, ampliando la platea dei soggetti coinvolti, facilitando le segnalazioni, implementando la rete europea ed estendendo lo stesso concetto di “reazioni avverse”. La mancata efficacia di un farmaco, ad esempio, va a tutti gli effetti considerata una reazione avversa la cui segnalazione risulta di enorme importanza per l’intero sistema.

Nella relazione della Commissione Europea, si evidenzia la necessità di armonizzare le politiche del farmaco, tenendo conto delle interrelazioni che, in un mercato unico mondiale, sono inevitabili tra le politiche dei diversi Paesi dell’Unione Europea e non solo. Considerazioni di breve periodo, spesso motivate da esigenze di budget – sottolinea la Commissione – possono condurre a misure nazionali ad hoc che hanno però ripercussioni economiche negli altri Paesi dell’UE e ben oltre. Un esempio riguarda il sistema del Prezzo di Riferimento Esterno (ERP) che è praticato dalla maggior parte delle autorità nazionali e consiste nel determinare il prezzo sulla base di quelli praticati in alcuni Paesi di riferimento (o del prezzo più basso). Alla luce della crisi economica, alcuni Paesi hanno assunto misure d’emergenza che hanno condotto a una significativa riduzione nei prezzi di rimborso dei farmaci. Se da una parte, quindi, il meccanismo ERP può fornire *benchmark*⁵ utili per le negoziazioni del prezzo tra autorità pubbliche

⁵ Indice di riferimento adottato dalle società di investimento come termine di paragone per valutare e rendere evidente al cliente in modo comparativo il rendimento di un determinato investimento. Da: www.treccani.it.

e aziende, alcuni *stakeholder*⁶ – evidenzia la Commissione – lamentano che gli ERP vengono applicati senza prendere in considerazione le caratteristiche socioeconomiche di ciascun Paese e, in particolare, che i prezzi di riferimento condizionati da alcune misure di emergenza possano influenzare il livello di prezzi negli altri Stati o in Paesi terzi. Sappiamo ormai che la gestione del prezzo in un contesto nazionale ha implicazioni anche sui mercati extra-UE per la nostra industria farmaceutica, in quanto i Paesi non europei, particolarmente le economie emergenti ad alto reddito come Korea e Taiwan, fanno uso estensivo dell'ERP servendosi dei Paesi europei come *benchmark*.

Proprietà intellettuale: dai brevetti alla gestione dei dati degli studi

Una rilevanza specifica, secondo la Commissione, rivestono le normative sulla Proprietà Intellettuale (PI), in quanto la natura stessa e lo sviluppo dei prodotti medicinali rende le aziende altamente dipendenti da una loro adeguata protezione brevettuale. Per tale ragione l'Unione Europea ha avvertito la necessità di assicurare un regime di proprietà intellettuale con brevetto⁷ unico europeo e altri strumenti di tutela della proprietà intellettuale che affrontano le specificità del prodotto "farmaco", tra cui i Certificati Complementari di Protezione (CCP), che mirano a compensare, almeno in parte, le perdite commercialmente rilevanti per il tempo trascorso tra il deposito del brevetto e la commercializzazione effettiva di un medicinale.

Molto complessa e dibattuta è la questione dell'esclusività dei dati clinici e pre-clinici. In questo senso, l'AIFA ha espresso da tempo in modo chiaro e inequivocabile la propria posizione⁸. L'Agenzia Italiana ritiene che la trasparenza dei dati clinici consenta una proficua condivisione di informazioni e di conoscenze, soddisfi le legittime aspettative di trasparenza dei pazienti, che vogliono comprendere fino in fondo rischi e benefici dei trattamenti cui sono o saranno sottoposti, e rappresenti un vantaggio economico per le stesse aziende.

Il mondo della sperimentazione clinica è cambiato e chi non comprende l'importanza di mettere in comune informazioni, controlli e dati dei trial avrà certamente più difficoltà a rimanere sul mercato.

Il 1° gennaio 2015 è entrata in vigore la nuova politica EMA sulla pubblicazione dei report clinici che sono alla base del processo decisionale sui medicinali e che viene applicata ai report clinici contenuti in tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzate.

⁶ Tutti i soggetti, individui od organizzazioni, attivamente coinvolti in un'iniziativa economica (progetto, azienda), il cui interesse è negativamente o positivamente influenzato dal risultato dell'esecuzione, o dall'andamento, dell'iniziativa e la cui azione o reazione a sua volta influenza le fasi o il completamento di un progetto o il destino di un'organizzazione. Da: www.treccani.it.

⁷ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/glossary/term/1434>.

⁸ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/pieno-sostegno-dell%E2%80%99aifa-alla-policy-di-trasparenza-dell%E2%80%99agenzia-europea>.

Come evidenziato dalla stessa EMA, la nuova politica ha lo scopo di fornire un utile strumento complementare in vista dell'attuazione del nuovo regolamento UE sugli Studi Clinici che entrerà in vigore non prima di maggio 2016. L'EMA prevede che la nuova politica aumenterà la fiducia nelle sue attività normative in quanto consentirà al pubblico generale di comprendere meglio il processo decisionale dell'Agenzia. Inoltre, accademici e ricercatori saranno in grado di rivalutare set di dati. La pubblicazione dei report clinici consentirà anche di evitare la duplicazione di studi clinici, promuovere l'innovazione e incoraggiare lo sviluppo di nuovi farmaci.

1.3.b I nuovi competitori mondiali e la tutela della qualità

Questa ultra-globalizzazione non significa solo nuove opportunità di mercato; significa anche aumento della concorrenza, che nel settore farmaceutico non è più confinata ai concorrenti tradizionali come gli Stati Uniti o il Giappone. Diversi Paesi emergenti, in particolare in Asia, hanno come obiettivo le scienze della vita come futuri motori della crescita economica e stanno investendo nell'innovazione biomedica. L'obiettivo di questi Paesi è duplice: ridurre la dipendenza dai farmaci importati e incoraggiare le imprese internazionali a espandere la propria presenza locale nella produzione e/o nelle attività di R&S. Paesi come Cina, India, Singapore e Israele sono già emersi come principali produttori e mercati di prodotti farmaceutici ed è probabile che diventino nel prossimo futuro esportatori di prodotti medicinali ad alto valore aggiunto destinati all'Europa e agli Stati Uniti. La maggiore dipendenza da fonti non europee ha già suscitato preoccupazioni per la sicurezza e la qualità degli approvvigionamenti in Europa. **Dobbiamo mettere i nostri produttori nelle condizioni di competere con questi concorrenti senza mai abdicare al nostro ruolo di tutela della salute e dei controlli della qualità che abbiamo operato, con grande successo, sino a ora.**

L'esigenza di garantire elevati standard qualitativi è particolarmente avvertita nell'Unione Europea in quanto medicinali di bassa qualità e falsificati possono mettere seriamente a rischio la salute e la vita stessa dei cittadini. Le popolazioni dei Paesi in via di sviluppo soffrono in modo più accentuato l'assenza di un'adeguata vigilanza sul mercato. L'Unione Europea e gli Stati membri sono attivamente impegnati in organizzazioni multilaterali che promuovono la collaborazione internazionale, ma anche su questo fronte sarebbe necessaria una maggiore cooperazione tra Governi, organizzazioni internazionali, aziende farmaceutiche e società civile, con l'obiettivo principale di migliorare l'accesso ai farmaci di qualità nei Paesi in via di sviluppo.

1.3.c Le iniziative dell'Unione Europea

Tra le principali iniziative assunte dall'Europa nel settore, ricordiamo il nuovo regolamento sugli studi clinici, la nuova legislazione di farmacovigilanza⁹, la revisione della "Direttiva sulla Trasparenza". Iniziative di finanziamento specifiche in materia di salute sono inserite nel Programma "Salute per la crescita", nel Programma europeo di ricerca "Horizon 2020" e nei Fondi strutturali 2014-2020. Tra i prossimi obiettivi individuati dalla Commissione, il rafforzamento della cooperazione tra gli Stati membri dell'UE per sfruttare le economie di scala e mettere in comune le risorse nella realizzazione sistematica e nell'armonizzazione dell'HTA, i cui approcci divergono notevolmente da uno Stato all'altro e addirittura anche all'interno dei singoli Stati (come nel caso italiano).

La minaccia della deregolamentazione

Implementare e consolidare il sistema regolatorio europeo e potenziare i rapporti con le autorità pubbliche dei nuovi e dei vecchi competitors extraeuropei costituirà anche uno scudo alle continue minacce alla salute che provengono dalle reti illegali di vendita, dalla contraffazione dei farmaci e dei principi attivi, dalle false cure e dalle speculazioni a fini di lucro sulle sofferenze dei malati. Proprio nelle maglie della deregolamentazione, perseguita sotto traccia e in modo subdolo, si annidano i pericoli più insidiosi.

Se lo sforzo delle Agenzie regolatorie deve essere orientato a semplificare, accelerare e supportare lo sviluppo dell'innovazione, d'altra parte le aziende devono accettare di vivere in un ambiente regolamentato e riconoscere in questo assetto un valore e non un motivo di debolezza. Le spinte verso la deregolamentazione del sistema provengono da fronti diversi e spesso percorrono strade insospettabili: a volte si manifestano sotto forma di pressione dell'opinione pubblica alimentata dall'onda emotiva di casi disperati (si veda oltre il "caso Stamina"), altre cavalcano i sentieri di un'informazione non sempre deontologicamente corretta e troppo spesso superficiale; altre ancora si servono di chi dovrebbe rappresentare la voce e gli interessi dei cittadini e i pazienti per fare lobby (politica o meno) ovvero bilancio di cassa. Tutto ciò allo scopo di minare l'autorevolezza, la credibilità e quindi l'esistenza stessa del sistema regolatorio.

L'AIFA, invece, in pieno accordo con le strategie europee crede in poche regole certe e ineludibili, che siano etiche e trasparenti, nell'interesse di tutti, in primis dei cittadini cui è chiamata a rispondere di quello che fa, ogni giorno.

⁹ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/glossary/term/1454>.

2. Le sfide dell'innovatività per il sistema regolatorio

Promuovere, valutare e valorizzare l'innovazione terapeutica è una questione chiave perché da ciò dipende in ultima analisi l'accesso a terapie più efficaci e sicure e quindi maggiori chance di cura e una migliore qualità della vita per i pazienti. Si tratta di un processo delicato e complesso che inizia con la ricerca, lo sviluppo e la sperimentazione di una terapia sull'uomo, passa per l'autorizzazione all'immissione in commercio di una nuova molecola e giunge fino al monitoraggio dei suoi effetti nella pratica clinica reale, per ritornare, con nuovi input, alla ricerca. L'AIFA segue l'intero ciclo di vita del farmaco e, peculiarità che la distingue nel panorama regolatorio europeo e internazionale, gestisce sia la fase autorizzativa che quella negoziale. Anche alla luce di tale singolarità, l'Agenzia ha affrontato la prova dell'arrivo dei primi farmaci innovativi di nuova generazione, contribuendo inoltre al dibattito e favorendo il confronto sulla definizione di innovatività, sul valore da attribuirle in sede di negoziazione e su come garantire in prospettiva la disponibilità delle nuove terapie a tutti coloro che ne hanno bisogno, senza discriminazioni territoriali.

2.1 Nuovi scenari nell'autorizzazione e valutazione dei nuovi farmaci

- 2.1.a Le peculiarità del modello AIFA
- 2.1.b Nuovi modelli autorizzativi
- 2.1.c L'utilità del dialogo precoce con le aziende

2.2 Il "caso sofosbuvir"

- 2.2.a Dall'etica del profitto al profitto dell'etica: sofosbuvir come esempio di farmaci dal costo insostenibile, una sfida drammatica per i sistemi sanitari e un rischio morale per l'industria
- 2.2.b AIFA: per epatite C obiettivo eradicazione della malattia con un piano nazionale a lungo termine
- 2.2.c Epatite C: verso un approccio terapeutico clinicamente appropriato ed economicamente sostenibile

2.3 Il "caso Avastin-Lucentis": il prezzo di un farmaco rappresenta i milligrammi di principio attivo oppure il valore del risultato clinico?

- 2.3.a I meccanismi di determinazione dei prezzi

2.4 Farmaci oncologici: fare spazio all'innovazione di valore

2.5 La proteina da cinque miliardi di dollari e il futuro dello sviluppo dei farmaci

2.6 Farmaci innovativi. Il futuro della sostenibilità è nella negoziazione del prezzo a livello europeo

2.7 Accesso alle cure, innovazione e sostenibilità.

Il potenziale contributo degli equivalenti e dei biosimilari

- 2.7.a La penetrazione dei farmaci equivalenti
- 2.7.b La bioequivalenza e gli studi di biodisponibilità
- 2.7.c Qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali equivalenti
- 2.7.d I risparmi conseguibili con i generici
- 2.7.e Biosimilari. Il nuovo fronte delle genericazioni
- 2.7.f Biosimilari: verso una visione europea comune
- 2.7.g La nomenclatura dei farmaci biosimilari

2.1 Nuovi scenari nell'autorizzazione e valutazione dei nuovi farmaci

2.1.a Le peculiarità del modello AIFA

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco viene rilasciata sulla base dei dati di efficacia e sicurezza che risultano dalla documentazione dei programmi di sperimentazione clinica e sono ottenuti solitamente da trial clinici controllati, che ne abbiano dimostrato l'efficacia in specifiche indicazioni terapeutiche, rispetto a un farmaco comparatore o, dove accettabile, rispetto al placebo.

In Italia, la procedura di approvazione e immissione in commercio di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale, e quindi totalmente gratuiti per il cittadino, costituisce un unicum in Europa, poiché, a differenza della maggioranza degli altri Paesi europei, è integralmente affidata all'AIFA, nell'ambito delle sue missioni istituzionali. Queste includono l'intero ciclo di vita del farmaco, dalle fasi di sperimentazione clinica a quelle di ammissione alla rimborsabilità, dalla definizione del prezzo di cessione alle attività di farmacovigilanza *post-marketing*, dalla definizione dei criteri di appropriatezza prescrittiva alla valutazione della *effectiveness* del farmaco nelle reali condizioni d'uso (la performance "effettiva" del farmaco in condizioni di *real life* nella pratica clinica, in confronto con l'*efficacy* dimostrata nei programmi di ricerca sperimentale) attraverso i Registri di Monitoraggio, fino a includere le attività di tracciabilità, prevenzione e monitoraggio della contraffazione, la tutela dell'equità di accesso ai farmaci, e infine il monitoraggio del loro utilizzo e della relativa spesa, nonché la garanzia del raggiungimento degli obiettivi economici a quest'ultima correlabili.

Più specificamente, nell'ambito delle decisioni di accesso al farmaco l'AIFA gestisce la procedura di negoziazione con l'azienda produttrice per la classificazione della rimborsabilità a carico del SSN e la definizione del prezzo avvalendosi del parere scientifico, tecnico ed economico degli organi collegiali di supporto all'Agenzia, cioè i Segretariati (ai quali è in carico l'attività istruttoria), la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR). Il parere espresso dalla CTS tiene in considerazione la valutazione comparativa del rapporto rischio/beneficio rispetto a eventuali analoghi terapeutici già disponibili per la medesima indicazione, oppure l'eventuale vantaggio terapeutico, qualora il medicinale si dimostri utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali non esista alcuna terapia efficace.

Per quanto riguarda la determinazione del prezzo dei medicinali rimborsabili dal SSN, la procedura negoziata tra AIFA e produttori è condotta – tramite il CPR – secondo criteri di rapporto di costo/efficacia, costo/terapia o costo/die comparativo con prodotti di eguale efficacia per le medesime indicazioni terapeutiche, valutazione dell'impatto economico sul SSN, quote di mercato e stima di pazienti eleggibili al trattamento con il nuovo farmaco, benchmark di prezzi

e consumi in altri Paesi europei. Questa attività è integrata e supportata anche dai dati di rilevazione di consumi e spesa forniti dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed).

L'accordo, in cui vengono specificati prezzo e condizioni di ammissione alla rimborsabilità, definito con l'azienda produttrice, viene successivamente sottoposto all'esame del Consiglio di Amministrazione per la relativa delibera e pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*.

Nel caso di immissione in terapia di nuovi farmaci comportanti vantaggio terapeutico – a seguito della valutazione comparativa, oppure in assenza, in caso di farmaci orfani – può essere riconosciuto un "premio di prezzo". Nella maggioranza dei casi i prodotti negoziati hanno già ottenuto a livello europeo, dopo valutazione dell'EMA e decisione della CE, la registrazione ovvero l'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'Unione Europea. Con il supporto di specifiche tecniche di valutazione economica delle terapie farmacologiche (HTA), quali le Analisi di Costo/Efficacia (CEA) oppure le Analisi di Costo/Utilità (CUA), nell'ambito del processo decisionale viene definita la *cost-effectiveness* del farmaco, ovvero il valore della terapia non solo da un punto di vista clinico ma anche economico, il cosiddetto *value for money*, che consiste più in generale in un processo di valutazione dei risultati, espressi in termini di salute aggiuntiva prodotta, valutando anche la potenziale riduzione di altre voci di costo sanitario, nella prospettiva di una allocazione ottimale delle risorse disponibili.

In questo processo vengono intercettate e valutate, se presenti, anche le caratteristiche di innovatività del prodotto rispetto a terapie già disponibili. Gli elementi descritti, oggetto di valutazione in sede di negoziazione sono necessariamente accompagnati da ulteriori elementi desumibili da analisi di impatto economico (*Budget Impact Analysis*) e da considerazioni di natura non clinica o economica, quali quelle di tipo etico e di equità.

La valutazione fin qui descritta si applica alle valutazioni *ex-ante*, ovvero alle decisioni prese al momento dell'immissione in commercio di nuovi farmaci. Dopo alcuni anni di utilizzo nella pratica clinica, la valutazione clinico-economica del prodotto può essere rivalutata *ex-post*, sulla base dei dati di utilizzo e di *effectiveness*, eventualmente raccolti mediante i Registri di Monitoraggio AIFA o gli studi *post-marketing*, e comportare la rinegoziazione del prezzo sulla base delle effettive condizioni di impiego del farmaco e dei risultati prodotti.

Si aggiunga infine, non per minor rilevanza, che in fase di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo, a seguito di specifica valutazione dell'incertezza definita in termini di sicurezza, efficacia e impatto economico, eventualmente ascrivibile al farmaco oggetto di valutazione, sono a disposizione dell'AIFA strumenti specifici di condivisione del rischio economico (*Conditional Reimbursement Schemes* o *Managed Entry Agreements*) che consentono al SSN di mitigare l'effetto di tale incertezza, tramite meccanismi di *pay per performance*, fino ad annullarla completamente nel caso del *payment by results* ovvero del *pay only for responders*.

2.1.b Nuovi modelli autorizzativi

Le sfide legate al nuovo scenario farmaceutico, in particolare l'esigenza di sostenere e premiare la ricerca rivolta all'innovazione e dare accesso tempestivo ai farmaci innovativi garantendo tuttavia valutazioni adeguate sull'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti, hanno reso sempre più interessante il ricorso a nuovi modelli di autorizzazione più flessibili già avviati a livello europeo, specie nel momento in cui le procedure stanno divenendo sempre più centralizzate e le popolazioni di pazienti sempre più stratificate.

Si sta valutando per specifici casi il passaggio dall'approccio tradizionale, che implica ampie sperimentazioni e l'autorizzazione all'immissione in commercio per grandi gruppi di pazienti, a un approccio adattivo, caratterizzato dallo sviluppo di progetti di sperimentazione clinica innovativi e dal maggior coinvolgimento del paziente nei processi decisionali per capire quale livello di incertezza è disposto ad accettare. Anticipare l'accesso implica, infatti, da un lato, la necessità di accettare un livello di incertezza maggiore e, dall'altro, il rafforzamento della collaborazione tra Agenzie regolatorie, prescrittori, pazienti e soggetti pagatori per potenziare gli strumenti in grado di produrre evidenze e rendere più efficace il monitoraggio in tempo reale a supporto delle decisioni.

L'approccio *adaptive licensing* o *adaptive pathways*, oggi meglio definito come *progressive patients access scheme*, e noto anche come "approvazione sfalsata" o "licenza progressiva", è un processo di autorizzazione prospettico, che inizia con l'autorizzazione precoce di un medicinale in una popolazione ristretta di pazienti e prosegue con una serie di fasi iterative di raccolta di evidenze e di adattamento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ampliare l'accesso al farmaco a popolazioni di pazienti più numerose sulla base dei dati raccolti dal suo uso e da studi ulteriori e più ampi rispetto a quelli iniziali.

In un approccio di autorizzazione progressiva anche la componente economica del costo dei nuovi farmaci deve necessariamente entrare in gioco molto prima, con un dialogo stretto e anticipato con pazienti, prescrittori, *payers*, industria. L'approccio scientifico deve confrontarsi e integrarsi fin dall'inizio con quello dell'HTA e della valutazione costo/efficacia, così da poter passare da un *adaptive licensing* a un *adaptive reimbursement*. Un coinvolgimento anticipato dell'industria e dell'HTA consentirebbe infatti anche un migliore posizionamento del farmaco, nell'interesse dei pazienti e contemporaneamente della sostenibilità del sistema. Ma per far ciò è necessario che tutti gli attori coinvolti nel processo autorizzativo siano consapevoli, allineati e favorevoli a modificare le cornici etiche, normative e tecnologiche che sottendono a un cambiamento di paradigma registrativo così d'impatto, dalle aziende ai prescrittori, al regolatorio mondiale.

L'Europa dispone già di una serie di strumenti regolatori che ben si adattano al nostro contesto, caratterizzato da sfide molto significative come i prezzi dei farmaci, l'invecchiamento della po-

polazione e la sostenibilità dei sistemi sanitari. La nuova intelaiatura del processo regolatorio si basa su quattro pilastri fondamentali: l'autorizzazione in circostanze eccezionali, quella condizionata, la legislazione di farmacovigilanza e il Regolamento in materia di sperimentazioni cliniche.

Per governare l'innovazione c'è bisogno di un approccio integrato che possa sfruttare sinergicamente le valutazioni scientifiche, le informazioni dell'HTA e i dati di farmacovigilanza in un ciclo che si autoalimenta in maniera costante.

Il modello adottato dall'AIFA unisce già la valutazione di HTA con quella clinica, svolgendo in parallelo e interamente al suo interno i processi di valutazione del rapporto rischio/beneficio e beneficio/prezzo. I dati prodotti in questa sede sono poi validati dalle performance del farmaco nel contesto reale attraverso le ulteriori evidenze, raccolte grazie al monitoraggio, che vengono poi immesse nuovamente nel processo di valutazione.

L'esperienza dell'AIFA si avvale anche di strumenti come il dialogo in fase precoce con l'industria relativamente sia ad aspetti puramente clinici e regolatori sia a quelli farmaco-economici e di HTA, attraverso le consulenze scientifiche preliminari e i meccanismi di rimborso condizionato (*Managed Entry Agreements*). In questo campo l'AIFA tende verso l'adozione del *payment by results*, ovvero il rimborso del farmaco solo in quei pazienti in cui la sua efficacia viene prodotta e dimostrata.

I Registri di Monitoraggio sono una delle armi più efficaci a disposizione dei regolatori, quelli concepiti e adottati dall'AIFA sono veri e propri database dinamici che valutano l'utilizzazione nella pratica clinica dei medicinali.

In questo momento i Registri di Monitoraggio dell'AIFA raccolgono nel rispetto assoluto della privacy i dati relativi a centinaia di migliaia di trattamenti univoci al livello del singolo paziente. La consultazione consente di generare informazioni di assoluta utilità grazie all'accesso in tempo reale al database, alla ricerca per patologia e tipo di trattamento erogato, città, persino ospedale e reparto, incluse le variazioni temporali nelle prescrizioni.

Alla fine del 2015 l'AIFA ha messo *on-line* 125 Registri per 32 Autorizzazioni e Immissioni in Commercio (AIC) di 107 prodotti che hanno 18 diverse indicazioni terapeutiche (4.1. della scheda tecnica) con oltre 650.000 pazienti in trattamento, seguiti da 24.000 medici e 1.325 farmacisti ospedalieri registrati sotto la supervisione e l'autorizzazione di 900 direttori sanitari e 48 autorizzatori regionali in tutto il Paese. Nessun altro Sistema Sanitario pubblico o privato può contare su un database di questa portata.

2.1.c L'utilità del dialogo precoce con le aziende

In un contesto ormai globalizzato, molte sono le sfide che l'iter di approvazione di nuovi trattamenti deve tenere in considerazione, dalla definizione dei sottogruppi di popolazione og-

getto degli studi, sempre più targettizzata e specifica, all'individuazione di *endpoint* chiari e misurabili. Tema quest'ultimo direttamente correlato a quello dell'armonizzazione della definizione dei trial clinici, non solo a livello europeo, ma anche a livello globale, come recentemente discusso in seno alla coalizione degli Enti regolatori internazionali ICMRA (*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities*).

La consulenza scientifica fornita nelle fasi precoci dello sviluppo di un farmaco dall'Agenzia regolatoria, a partire dalla progettazione della sperimentazione clinica, aumenta i tassi di successo, riduce i tempi complessivi e la portata delle obiezioni riscontrate in fase di valutazione dei dossier registrativi. È uno strumento fondamentale per sostenere lo sviluppo di farmaci efficaci, sicuri e di alta qualità, e tutela anche i pazienti preservandoli dal partecipare a studi clinici che hanno poche probabilità di portare all'approvazione di nuovi medicinali.

È quanto confermano le analisi dei risultati delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio condotte dall'EMA. Dai report più recenti è emerso che due programmi su tre presentati per la consulenza scientifica presentavano disegni di studio inadeguati a generare i dati per la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale; un disegno di studio ritenuto accettabile al momento della consulenza scientifica, o modificato per conformarlo alle raccomandazioni contenute nella consulenza scientifica ha mostrato una probabilità superiore di esito positivo con tassi di successo rispettivamente dell'84% e dell'86%, rispetto al 41% di quei disegni carenti non adattati in base alle raccomandazioni contenute nello SA; la conformità ai pareri scientifici sul disegno del trial clinico è stata associata a una riduzione delle obiezioni principali sollevate dal Comitato per i Medicinali ad uso Umano (CHMP) durante la valutazione della domanda e a una procedura di valutazione, in media, di 61 giorni più breve, il che significa che questi farmaci possono essere disponibili prima per i pazienti.

Alcuni farmaci non riescono a ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio a causa delle carenze nella progettazione della sperimentazione clinica e dell'impossibilità di dimostrare che i benefici siano superiori ai rischi. Ciò – secondo l'EMA – non solo priva i pazienti di nuovi farmaci, ma significa anche che essi possono essere arruolati per partecipare a studi clinici non adatti a generare dati per la valutazione regolatoria.

La maggior parte dei piani di sviluppo clinico presentati per la consulenza scientifica (EMA), prima di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sono stati giudicati non idonei per la futura valutazione del rapporto rischio/beneficio. Le aziende che hanno modificato i loro piani di sviluppo clinico in conformità alle raccomandazioni dell'EMA hanno avuto maggiori probabilità di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'EMA, attraverso il *Scientific Advice Working Party* (SAWP), fornisce consulenza scientifica alle aziende nel corso dello sviluppo di un farmaco per aiutarle a progettare trial scientificamente validi e che generino dati adeguati per la valutazione del rischio/beneficio da parte del CHMP.

2.2 Il “caso sofosbuvir”

Il sofosbuvir è stato il primo di una lunga serie di principi attivi di nuova generazione a elevatissimo impatto sulla spesa farmaceutica a penetrare nel mercato nazionale e internazionale con un enorme carico di attesa da parte dei pazienti per il beneficio clinico che, almeno in alcuni casi, promette di essere l'eradicazione stessa dell'epatite C.

Inevitabile quindi che il “caso sofosbuvir” abbia costituito per tutte le parti in causa – regolatori, pazienti, medici, pagatori, aziende – un precedente di assoluto rilievo, rappresentando tra l'altro un banco di prova per i sistemi di salute pubblica e per le Autorità regolatorie nazionali, e ponendo con forza la questione del valore e del prezzo adeguato da assegnare all'innovazione in un contesto globale di sostenibilità dell'assistenza sanitaria.

Dopo l'autorizzazione europea del sofosbuvir (gennaio 2014), i singoli Stati membri hanno avviato la negoziazione con l'azienda titolare dell'AIC per le decisioni relative al prezzo e alla rimborsabilità del farmaco. L'AIFA è stata tra le prime Agenzie europee (settembre 2014) a raggiungere con il titolare dell'AIC, d'intesa con il Ministero della Salute, un accordo in grado di consentire ai pazienti con HCV l'accesso progressivo al farmaco in base a criteri d'urgenza clinica.

È evidente che le prospettive di eradicazione dell'epatite C, a fronte della grande incidenza della patologia nel nostro Paese, abbiano generato una notevole pressione per favorire l'accesso ai nuovi trattamenti anche negli stadi iniziali e intermedi della malattia. Tuttavia, una tale soluzione, oltre che impraticabile dal punto di vista economico, non è neppure supportata, come più volte rappresentato pubblicamente dall'AIFA, da sufficienti ragioni scientifiche, regolatorie e farmacoeconomiche. Nelle proprie decisioni l'AIFA ha tenuto conto della necessità di considerare dall'inizio il complesso delle terapie che sarebbero presto state disponibili per la stessa patologia, monitorando accuratamente nel frattempo i primi dati provenienti dalla pratica clinica reale. Tra ottobre 2014 e maggio 2015, l'AIFA ha infatti negoziato e reso disponibili a carico del SSN gli altri nuovi farmaci per l'epatite C che hanno arricchito e ampliato lo spettro delle opzioni terapeutiche. Allo scopo di supportare i medici nell'individuazione della terapia personalizzata più adatta al singolo paziente, l'Agenzia ha anche messo a disposizione e costantemente aggiornato un algoritmo per la terapia dell'epatite C cronica, realizzato in collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)¹⁰.

Il Ministero della Salute ha creato un Fondo speciale per i farmaci innovativi aggiuntivo al fondo sanitario e destinato a tutte le aree terapeutiche interessate dall'introduzione progressiva sul mercato di farmaci innovativi sempre più efficaci. Per il biennio 2015-2016 è stato stanziato complessivamente 1 miliardo di euro che dovrebbe consentire alle Regioni di sostenere l'onere dei trattamenti per i casi più gravi.

¹⁰ <https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/771432/lang-it>.

L'AIFA ha difeso con forza la sua strategia negoziale e di accesso progressivo e strettamente monitorato i nuovi trattamenti, sottolineando l'importanza di attendere alla prova dei fatti i nuovi farmaci e di valutarne con grande attenzione il profilo di efficacia e sicurezza nella *real life* attraverso i dati che emergeranno dai Registri di Monitoraggio AIFA, dai nuovi studi e dalle segnalazioni di farmacovigilanza.

L'Agenzia è intervenuta spesso pubblicamente per chiarire le ragioni delle scelte operate e l'opportunità e il valore di negoziazioni accentrate oltre che per ribadire i diversi profili – scientifico, regolatorio, etico ed economico – che incidono sulla gestione di queste nuove e promettenti terapie a elevato impatto sulla spesa.

2.2.a Dall'etica del profitto al profitto dell'etica: sofosbuvir come esempio di farmaci dal costo insostenibile, una sfida drammatica per i sistemi sanitari e un rischio morale per l'industria

Corre il mese di luglio del 2014 e mentre in Italia le Società Scientifiche e le Associazioni dei Pazienti scrivono alla Gilead Sciences S.r.l. (di seguito Gilead) per chiedere un accesso allargato al farmaco, negli Stati Uniti, per la prima volta, si chiede trasparenza sulle modalità con cui si è definito il prezzo del *Sovaldi* (nome commerciale del sofosbuvir) e su possibili conflitti d'interesse di chi ha definito le linee guida del trattamento.

Dopo l'approvazione del primo dei nuovi farmaci per l'epatite C cronica, il *Sovaldi*, da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) (dicembre 2013) e quella, di poco successiva, dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), la principale premura degli Stati coinvolti da tali decisioni, e nello specifico delle Autorità regolatorie, è quella di definire le strategie di prescrivibilità e rimborsabilità più idonee all'accesso tempestivo alle cure per chi ne avesse effettivo bisogno e un onere sostenibile per le finanze sanitarie pubbliche.

L'AIFA, prima ancora di avviare l'iter negoziale con la Gilead, l'azienda titolare dell'AIC, consapevole dell'importanza di questa nuova terapia e di quelle che sarebbero arrivate nei mesi successivi per la cura dell'epatite C ha adottato, in accordo con il Ministro della Salute, una serie di procedure straordinarie, riunendo le Commissioni in seduta unificata e in sedute dedicate, e costituendo un tavolo di confronto permanente con altre Istituzioni, associazioni dei pazienti, società scientifiche ed enti di ricerca, con l'obiettivo di porre le basi per un piano farmaceutico ambizioso relativo all'eradicazione dell'epatite C nei prossimi anni, partendo proprio dal *Sovaldi*, ma tenendo conto anche dei nuovi farmaci in via di registrazione, che potranno trattare i pazienti affetti da questa patologia in modo sicuro, molto probabilmente più efficace e i cui costi dipenderanno largamente dal prezzo di riferimento a cui verrà negoziato il sofosbuvir.

L'iter procedurale è stato sospeso sino a fine settembre 2014, in virtù della proroga richiesta dall'Azienda che non si è presentata all'ultima riunione del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR)

dell'AIFA. Questa decisione ha suscitato preoccupazione tra le società scientifiche e le associazioni dei pazienti, come rivela una lettera inviata il 16 luglio da AIGO, AISF, SIGE, SIMI e SIMIT ed EpaC alla Gilead Italia e, per conoscenza, al Ministro Lorenzin e al Direttore Generale dell'AIFA¹¹.

Va ricordato che la Gilead in Italia, grazie all'accordo con l'AIFA, forniva comunque il farmaco in "uso compassionevole gratuito" secondo le modalità previste dal D.M. 08/05/2003 a migliaia di pazienti affetti da epatite C nei casi più urgenti (ovvero pazienti con recidiva severa di epatite dopo trapianto di fegato [epatite fibrosante colestatica o epatite cronica con grado di fibrosi >F2 METAVIR] oppure pazienti con cirrosi scompensata in lista per trapianto epatico [MELD <25]).

Diversi Paesi da tutto il mondo hanno guardato e ancora guardano all'AIFA con grande attenzione per il nostro approccio negoziale rigoroso e basato su avanzate procedure di accordo progressivo. A una recente riunione di tutti i Capi delle Agenzie regolatorie Europee è stata proprio confermata la necessità di un coordinamento tra Agenzie finalizzato a negoziare al meglio e in modo omogeneo con l'Azienda il prezzo che l'Italia, per prima, ha giudicato eccessivamente oneroso.

Non a caso il prezzo del *Sovaldi* ha generato, come detto, grande preoccupazione anche oltreoceano. In America sono emersi dubbi sui criteri con cui l'Azienda lo ha definito. Un'iniziativa significativa è stata assunta dalla Commissione Finanza del Senato degli Stati Uniti, competente sui programmi di assistenza sanitaria come Medicare e Medicaid, che insieme forniscono assistenza a oltre 100 milioni di Americani e rappresentano quasi 900 miliardi di dollari all'anno di spesa federale.

Il presidente della Commissione, Ron Wyden, e il commissario, Chuck Grassley, hanno avviato un'indagine conoscitiva e hanno scritto all'Azienda Gilead Sciences Inc.¹² chiedendo informazioni dettagliate sul prezzo del sofosbuvir, che, negli Stati Uniti come in tutto il mondo, è stato accolto come una vera e propria svolta nella cura di decine di milioni di malati affetti dal virus dell'HCV. «Dato l'impatto che il costo del *Sovaldi* avrà su Medicare, Medicaid e su altre spese federali, abbiamo bisogno di comprendere meglio come l'Azienda sia giunta a definire il prezzo» – scrivono i due Senatori¹³.

Perché, infatti, funzioni correttamente, il mercato deve essere competitivo, equo e trasparente.

All'AIFA è ben chiaro che il valore di un farmaco non è mai quello della sua produzione in quanto tale, o semplicemente dei milligrammi di principio attivo (come è stato descritto bene da esperti di farmacoeconomia) ma, allo stesso modo, devono essere comprensibili i mecca-

¹¹ http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Lett_Congiunta_16Lug2014.pdf.

¹² http://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/Wyden-Grassley_Document_Request_to_Gilead_7-11-141.pdf.

¹³ Le risultanze di questa poderosa inchiesta sono state appena pubblicate on line qui <http://www.finance.senate.gov/newsroom/ranking/release/?id=3f693c73-0fc2-4a4c-ba92-562723ba5255>.

nismi che portano alla definizione del prezzo finale tenendo conto ad esempio degli investimenti in sviluppo clinico, sperimentazioni e anche della ragionevole protezione brevettuale. Tuttavia pur tenendo conto di tutte queste considerazioni non è chiaro come la Gilead abbia determinato il prezzo del sofosbuvir che sembra comunque molto più elevato del previsto anche considerando i costi di sviluppo e di produzione e gli sconti enormi offerti dall'Azienda in altri Paesi. Tutto ciò solleva seri dubbi sull'efficienza e la razionalità con cui dal punto di vista industriale si intende affrontare l'impatto sul mercato per questo farmaco.

Sappiamo che in Egitto, ad esempio, *Sovaldi* è stato offerto a circa 700 euro per ogni ciclo di trattamento di 12 settimane, uno sconto di circa il 98% rispetto al prezzo medio richiesto in Europa. Anche tenendo conto del differente PIL e della differente prevalenza della malattia tra l'Italia e l'Egitto la proposta dell'azienda all'AIFA sarebbe stata tra venti e trenta volte superiore e quindi finanziariamente ma anche moralmente inaccettabile. Certo le aziende hanno bisogno del loro profitto ma a quale prezzo? Un mercato farmaceutico efficiente ha infatti bisogno non solo di medicinali innovativi ma anche di pazienti e consumatori informati per comprendere le dinamiche delle procedure negoziali.

All'estremo opposto, negli Stati Uniti, il prezzo di *Sovaldi*, è stato quantificato intorno ai 58.000 euro per un trattamento standard di 12 settimane, ma la documentazione della FDA mostra che i costi possono essere molto più elevati per pazienti che necessitano di trattamenti più lunghi, come nel caso dei genotipi 1 e 3. Il regime di trattamento più lungo raddoppia il costo ad almeno 120.000 euro per il solo *Sovaldi*, cui vanno aggiunti i costi di altri farmaci utilizzati per trattamenti combinati obbligatori con questa molecola. E le persone affette da HCV con cancro al fegato potrebbero richiedere trattamenti ancora più lunghi e più costosi. La popolazione numerosa di malati trattabili con il farmaco e il costo elevato di ogni singolo trattamento suscitano forti preoccupazioni sulla capacità dei sistemi sanitari di reggere tale peso. Secondo alcune stime attendibili, negli Stati Uniti, il solo *Sovaldi* potrebbe incidere sulla spesa di Medicare per farmaci da prescrizione per 1,4 miliardi di euro tra il 2014 e il 2015 se 25.000 dei pazienti arruolati nei programmi di assistenza farmaceutica ricevessero la terapia (il 10% dei malati di epatite C e circa un quarto di quelli che sono stati diagnosticati). Se ulteriori 75.000 malati che hanno diritto ricevessero il farmaco, i costi del programma di assistenza aumenterebbero di altri 5 miliardi di euro. I costi in Italia non sarebbero molto lontani da questi, forse superiori.

Alla luce di queste premesse, i due Senatori hanno chiesto all'Azienda di produrre una serie di informazioni e documenti¹⁴, tra cui quelli che riguardano la fusione tra Gilead e Pharmasset, lo sviluppatore originario di *Sovaldi*, che la Gilead ha acquisito nel 2012 per 11,2 miliardi di dollari e che, secondo quanto risulta dai documenti della *Securities and Exchange Commission* (SEC), aveva previsto di vendere con profitto il farmaco negli Stati Uniti per 36.000 dollari

¹⁴ <http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1301081/000119312511331226/d265035dsc14d9.htm>.

(50.000 dollari in meno del costo a cui poi viene attualmente venduto negli Stati Uniti). Per questi motivi risulta quindi difficile comprendere cosa abbia determinato simili strategie di *marketing* da parte di Gilead. Dai prospetti finanziari a consuntivo della società risulta inoltre che i costi di Ricerca e Sviluppo sostenuti da Pharmasset negli anni 2009, 2010 e 2011, il periodo in cui sofosbuvir è stato sviluppato, ammontavano a 176,7 milioni di dollari, di cui 62,4 milioni attribuiti direttamente allo sviluppo del *Sovaldi*.

Così come l'AIFA anche la Commissione del Senato americano vuole dunque capire come si giustifichi la differenza tra il prezzo previsto del farmaco e quello corrente e tra il prezzo negli Stati Uniti e quello praticato o proposto in alcuni mercati esteri. Vorremmo conoscere dettagliatamente i costi sostenuti in Ricerca e Sviluppo, i costi di *marketing* e pubblicità (la pubblicità e le spese promozionali della Gilead sono aumentate da 116,6 milioni nel 2011 a 216,2 milioni nel 2013). E soprattutto anche l'AIFA, come il Senato americano, vorrebbe conoscere i potenziali conflitti di interesse con le Società Scientifiche che hanno raccomandato e raccomandano il farmaco. Di recente la Oregon Health and Science University ha esaminato le linee guida per il trattamento con sofosbuvir proposte congiuntamente da diverse società scientifiche, concludendo che esiste un «rischio sostanziale di conflitto di interessi che influenza le raccomandazioni»: 18 dei 27 componenti del gruppo coinvolti nello sviluppo delle linee guida dell'American Association for The Study of Liver¹⁵ (AASLD) e della Disease Society of America (ISDA) avrebbero dichiarato una relazione finanziaria diretta con Gilead (che per le regole sul conflitto di interessi dell'AIFA corrisponde al massimo livello di conflitto) o hanno ricevuto fondi istituzionali dall'Azienda. Entrambi i gruppi, e un terzo partner, l'International Antiviral Society-USA, hanno dunque ricevuto finanziamenti da Gilead, secondo quanto ricostruiscono i Senatori americani. Tutti quindi abbiamo chiesto, legittimamente e pubblicamente, all'Azienda di sapere se e come il successo commerciale di *Sovaldi*, alla luce delle vendite del primo quadrimestre del 2014, avrebbe potuto influenzare i prezzi in corso di negoziazione in Europa e nel resto del mondo. Per quasi tutti i mesi del suo primo anno dal suo lancio globale *Sovaldi* ha fatturato circa 20 milioni di euro al giorno con vendite che hanno raddoppiato le previsioni e triplicato i profitti. Le proiezioni degli analisti finanziari ritenevano che *Sovaldi* avrebbe venduto per 9 miliardi di dollari entro il 2017. Nel marzo 2014 l'analista di ISI Mark Schoenebaum rivelò che si sarebbero invece raggiunti gli 11 miliardi di dollari nel primo anno di lancio, una stima che si è rivelata abbastanza esatta con vendite che hanno proseguito in tutto il mondo anche per il 2015 grazie alla combinazione tra il sofosbuvir e il ledipasvir (altro prodotto di Gilead) che sotto il nome di *Harvoni* rappresenta una delle terapie anti HCV che non hanno bisogno di interferone e ribavirina. In queste condizioni non è neppure prevedibile a quanto potrebbe ammontare il fatturato mondiale durante i lunghi anni di protezione brevettuale di questi farmaci.

¹⁵ <http://www.aasld.org/>.

I Senatori americani hanno chiesto alla Gilead di sapere come inciderà sul prezzo la decisione di chiedere l'autorizzazione alla vendita di combinazioni a dose singola del sofosbuvir in combinazione con altri farmaci; quali siano le stime del costo per paziente e per cura per ciascun regime di trattamento approvato dall'FDA in base ai diversi genotipi; quali cambiamenti ci si aspetta nei prossimi 5 anni per tali regimi; quanti malati sono stati finora inseriti dalla Gilead nel suo programma di assistenza, che prevede sconti per ridurre il costo della compartecipazione del paziente (l'Azienda aveva stimato che nel primo quadrimestre del 2014 sarebbero stati trattati 30.000 pazienti); quali sono gli esatti criteri di eleggibilità; qual è l'elenco dei Paesi in cui il sofosbuvir sarà venduto e il prezzo pianificato per ciascuno.

Il Senato americano ha concesso alla Gilead 60 giorni (sino al 11 settembre 2014) di tempo per fornire tutte le risposte. I pazienti non hanno il lusso di poter aspettare tanto, l'AIFA avrebbe voluto averle subito per poter dire che tanto inaspettato guadagno, in nome di un superiore e vero senso di responsabilità sociale, sarebbe stato restituito alla comunità, immediatamente.

Come accennato poco fa, le terapie innovative per il trattamento dell'epatite C stanno penetrando sul mercato, una dopo l'altra, com'era atteso. Il sofosbuvir è stato solo il primo in ordine di tempo, ma altre molecole e combinazioni di farmaci sono già state approvate in Europa (e negli Stati Uniti) o hanno ricevuto parere positivo dal CHPM dell'EMA. Si tratta di terapie dal potenziale terapeutico rilevante, ad alto costo e tutte coperte da brevetti che dureranno oltre un decennio.

Da gennaio 2014 (data di autorizzazione all'immissione in commercio del sofosbuvir nell'Unione Europea) a oggi, il mercato dei farmaci per il trattamento dell'epatite C non è più monopolistico. La ricerca e la sperimentazione clinica in questo campo (e prossimamente anche in altri, con i nuovi farmaci del Sistema Nervoso Centrale, antitumorali e antidiabetici su tutti) stanno finalmente fornendo ai pazienti trattamenti sempre più efficaci, semplificati nelle modalità di assunzione e potenzialmente più sicuri, che in alcuni casi, come per l'epatite C, promettono di eradicare la patologia.

Come abbiamo già scritto, per i sistemi sanitari pubblici, la cui tenuta sarà messa a dura prova dall'ondata di nuovi farmaci, l'impegno per garantire una copertura totale dei pazienti che hanno bisogno di questo tipo di terapie impone scelte partecipate ma rigorose nella valutazione dell'innovatività e del beneficio terapeutico aggiunto, nella determinazione del prezzo, nell'individuazione dei criteri di accesso progressivo ai farmaci e nel monitoraggio *post-marketing* dei profili di efficacia e sicurezza nella pratica clinica reale.

L'AIFA, in accordo con il Ministero della Salute, ha scelto la via del confronto pubblico coinvolgendo pazienti, medici, società scientifiche e produttori; ha dialogato con le altre Agenzie nazionali per individuare strategie condivise e ha chiesto a tutti gli interlocutori di considerare il "caso sofosbuvir" che abbiamo appena descritto non come un evento isolato cui dare risposte affrettate e condizionate dall'emotività, ma piuttosto come un'opportunità per sperimentare

nuovi paradigmi in grado di affrontare il mutamento dello scenario globale dei farmaci, secondo un approccio scientifico-regolatorio-economico ma anche etico-sociale.

L'AIFA è stata la prima Agenzia europea ad affrontare con grande vigore la questione del prezzo del *Sovaldi* (ma lo stesso è avvenuto anche negli Stati Uniti)¹⁶ e a ritenere la richiesta iniziale dell'azienda produttrice eccessiva e improponibile, sotto il profilo etico oltre che finanziario, invitando pubblicamente Gilead a riconsiderare la proposta, anche alla luce degli insperati profitti che si profilavano grazie al farmaco. Profitti che si stanno concretizzando.

Secondo il report dell'Azienda¹⁷ relativo ai risultati finanziari del terzo trimestre 2014, a oggi sono stati trattati con *Sovaldi* circa 117.000 pazienti, e il lancio del farmaco (dicembre 2013) ha consentito di incrementare di oltre 3 miliardi di dollari le vendite di prodotti antivirali dell'azienda rispetto allo stesso periodo del 2013. In particolare, le vendite di *Sovaldi* nel terzo trimestre – 2 miliardi e 800 milioni di dollari di cui 2 miliardi e 200 milioni negli Stati Uniti, 523,5 milioni in Europa e 73 milioni in altri Paesi) – hanno portato a 8 miliardi e mezzo di dollari il fatturato realizzato con il farmaco dall'Azienda nei primi nove mesi del 2014 (7,3 miliardi negli Stati Uniti, 1,1 miliardi in Europa e 134,5 milioni di dollari in altri Paesi), il che proietta il ricavo di sofosbuvir a 11,3 miliardi di dollari nel primo anno di lancio come previsto da qualche analista finanziario. Oltre 10 volte il valore di quanto erano riuscite a fare le migliori molecole sino a ora nel loro primo anno di vendita. Ciò equivale a 944 milioni di dollari al mese, quasi 31 milioni al giorno, circa 1.300.000 dollari all'ora. Sono cifre che fanno riflettere. Almeno noi.

Nel condurre la trattativa con l'Azienda, l'AIFA non si è mai focalizzata esclusivamente sul sofosbuvir, che al momento dell'avvio della negoziazione, era, come detto, l'unico sul mercato, ma ha tenuto conto dei nuovi farmaci in via di registrazione, che avrebbero rappresentato alternative terapeutiche più che valide e i cui costi sarebbero largamente dipesi dal prezzo di riferimento negoziato per il sofosbuvir. La strategia dell'AIFA – osservata con attenzione anche all'estero – è stata quindi indirizzata fin dall'inizio a porre le basi per un piano farmaceutico ambizioso per l'eradicazione dell'epatite C nei prossimi anni.

Ciò ha permesso all'Agenzia di chiudere l'accordo per la rimborsabilità del *Sovaldi* nel rispetto dei tempi auspicati dal Ministro della Salute e in modo da consentire il trattamento del più grande numero di pazienti a un pezzo medio più basso rispetto al resto d'Europa, tenuto conto della più alta prevalenza della patologia in Italia e della stretta correlazione tra i due parametri (prezzi e volumi). I criteri progressivi di appropriatezza sono stati specificati dalla Commissione Tecnico-Scientifica, dopo aver ascoltato la voce dei pazienti e il parere degli specialisti.

L'onere enorme dei farmaci per l'epatite C sui bilanci sanitari pubblici è strettamente connesso, come detto, alla prevalenza della malattia tra la popolazione. È evidente che, con l'arrivo degli

¹⁶ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/dall%E2%80%99etica-del-profitto-al-profitto-delletica-sofosbuvir-come-esempio-di-farmaci-dal-costato-i>.

¹⁷ <http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/10/gilead-sciences-announces-third-quarter-2014-financial-results>.

altri anti-infettivi, dei farmaci per l'Alzheimer, per il pre-Alzheimer e per le demenze in genere, dei nuovi antitumorali, antidepressivi e antidiabetici (solo per citare alcuni esempi), destinati anch'essi a centinaia di migliaia di pazienti, il sistema pubblico nel suo complesso rischia contraccolpi strutturali potenzialmente in grado di portarlo al collasso. E tuttavia, non si possono certo chiudere le porte all'innovazione vera né, tantomeno, alle speranze di cura dei malati.

Conciliare la promozione della ricerca e della competitività e la valorizzazione dell'innovazione con l'accesso ai nuovi farmaci e la sostenibilità del sistema è un'impresa ardua, specie in una realtà come quella del nostro Paese, in cui lo Stato si assume l'onere di oltre il 70% della spesa per farmaci e ambisce a rimanere universalistico e solidale nell'assistenza sanitaria. Mantenere questo equilibrio richiede a tutti una riflessione etica sul sistema di valori della società più in generale. Ai decisori spetta il compito di stabilire quanto si è disposti a pagare e per cosa, ai produttori di fissare l'asticella del profitto, immancabile quando si tratta di farmaci realmente innovativi e destinati a popolazioni numerose, e ai prescrittori e ai pazienti di trovare il giusto compromesso tra i diritti di tutti alle cure, tenendo conto della rilevanza etica e sociale dei "beni" in questione e della possibilità concreta che possano essere assorbiti dal mercato e ripagati dai sistemi pubblici.

2.2.b AIFA: per epatite C obiettivo eradicazione della malattia con un piano nazionale a lungo termine

L'eradicazione dell'epatite C, grazie ai farmaci innovativi già presenti sul mercato e a quelli che nei prossimi anni vi arriveranno, è un obiettivo prioritario degli organi posti a tutela della salute di tutti i cittadini italiani, in primis il Ministero della Salute e l'Agenzia Italiana del Farmaco. Il percorso che AIFA e Ministero hanno intrapreso già da diversi mesi si fonda su una pianificazione rigorosa, sia dal punto di vista scientifico che da quello della sostenibilità economica, che prevede una programmazione mirata a eradicare la malattia a livello nazionale e l'istituzione di un fondo straordinario voluto dal Governo, per assicurare le terapie innovative ai pazienti più gravi.

Come già ricordato in più occasioni, sono state infatti reperite le risorse necessarie a curare i circa 50.000 pazienti che, a causa dello sviluppo della malattia, si trovano in pericolo di vita, e per sostenere la spesa nel primo biennio è stato stanziato 1 miliardo di euro, decuplicando il valore del fondo farmaci innovativi sino a ora esistente.

Ma la programmazione prevede un piano complessivo per l'eradicazione dell'epatite C che si sviluppi in almeno 6-8 anni, periodo nel quale è auspicabile che sia possibile una definizione migliore della popolazione di pazienti eleggibili anche attraverso l'adozione di screening che consentano di evidenziare la presenza del virus prima dello sviluppo della malattia.

La validità dell'approccio scelto dalle istituzioni centrali ha trovato un'ulteriore conferma in uno

studio condotto dall'Università di Tor Vergata, che ha evidenziato come l'eradicazione dell'HCV sia un obiettivo raggiungibile solo a lungo termine e non certo in pochi mesi soprattutto senza un'analisi e una pianificazione accurate, con uno sforzo coordinato a livello nazionale che consideri in modo responsabile l'identificazione certa di risorse economiche e la sostenibilità globale del SSN.

È pertanto inimmaginabile pensare di poter raggiungere l'obiettivo dell'eradicazione basandosi su interventi effettuati a livello locale e i colleghi di Tor Vergata non fanno che confermarlo, sottolineando l'importanza di screening di massa da svolgere in tutto il territorio italiano per conoscere le dimensioni reali dell'infezione.

2.2.c Epatite C: verso un approccio terapeutico clinicamente appropriato ed economicamente sostenibile

Per contribuire al dibattito, anche animato, in corso sulle terapie contro il virus dell'epatite C (HCV) è utile rappresentare obiettivamente gli elementi di contesto. Il primo è che l'epatite C cronica è una patologia con una mortalità complessivamente bassa e che quindi parlare di farmaci miracolosi in quanto salvavita è vero solo per una minoranza, seppure importantissima, dei malati. La relativamente bassa letalità è stata una fortuna per il nostro Paese che – a differenza del resto d'Europa – vede ancora delle elevate prevalenze come conseguenza della diffusione dell'infezione principalmente negli anni Cinquanta e Sessanta. Questo dato è certo e se così non fosse l'HCV in Italia avrebbe prodotto un numero incalcolabile di vittime.

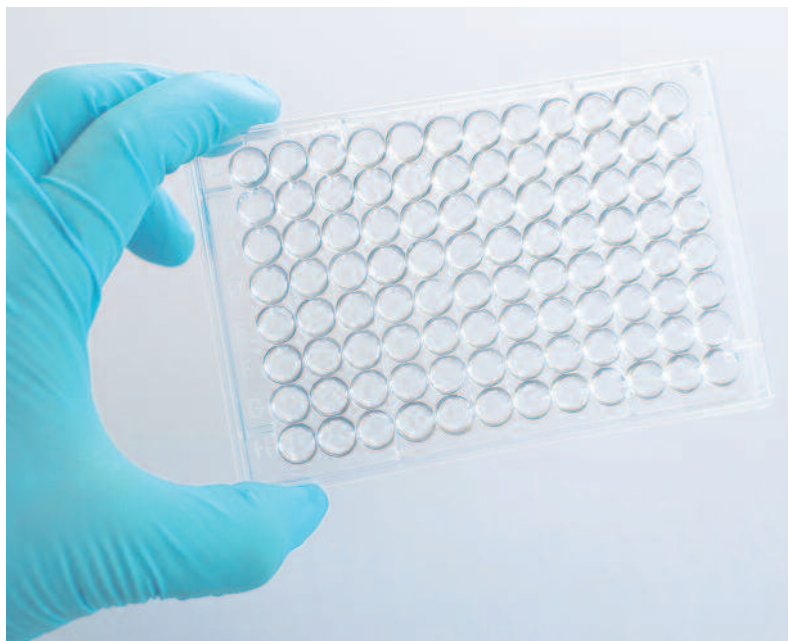
Il numero totale (peraltro non completamente conosciuto = dato incerto) dei pazienti affetti da infezione HCV rappresenta tuttavia un problema di salute importante in tutte le Regioni, con qualche debita differenza nella distribuzione percentuale della malattia che – si calcola – è responsabile di circa 8-10 mila decessi all'anno. Un ulteriore dato non completamente certo deriva dalla distribuzione temporale dell'infezione per cui un numero elevato di pazienti ha convissuto per decenni con l'infezione (spesso senza saperlo) e si trova oggi in fasi avanzate di malattia, soffre cioè di una fibrosi avanzata o di cirrosi epatica. Gli esperti del settore stimano che circa il 40-50% dei pazienti seguiti dal Servizio Sanitario Nazionale affetti da HCV si trovi in uno stato di malattia avanzata (dato ragionevolmente certo). Con queste poche premesse l'approccio terapeutico, in una prospettiva relativamente incerta ma sempre scientificamente solida ed economicamente sostenibile, mirato a rimborsare le terapie dell'epatite C deve essere centrato sulla malattia e non sull'infezione virale. **Affermare che oggi negativizzare la viremia in maniera persistente (cioè raggiungere la "Risposta Virologica Sostenuta", SVR), ovvero eradicare il virus HCV corrisponda a curare la malattia per tutti i pazienti non è corretto, ed è farmacologicamente e clinicamente improprio** (oltre che rappresentare un

danno economico per il SSN). Ciò è dovuto al fatto che le esigenze di salute differiscono in maniera molto rilevante nel caso di pazienti con un danno epatico lieve o moderato rispetto a quelli con un danno avanzato o con cirrosi epatica. Mentre la funzione epatica si mantiene integra nel paziente con malattia lieve/moderata, i rischi principali in termini di sviluppo di complicanze, di epatocarcinoma e di mortalità si manifestano nelle persone con cirrosi epatica. È ormai consolidato, dal punto di vista clinico e scientifico, che nel paziente cirrotico il 70% della mortalità a 5 anni è dovuto alla malattia epatica, così come la comparsa di una complicanza riduce del 50% la probabilità di sopravvivenza a 5 anni (dati certi). Con questi elementi l'introduzione delle nuove terapie per l'infezione del virus dell'epatite C rappresenta dunque un'occasione storica per modificare l'immediata sorte di alcuni pazienti. Ma non di tutti e non nello stesso momento perché ciò rappresenterebbe un errore clinico ed economico. Le due considerazioni principali che devono allora essere fatte per inquadrare il significato di queste terapie sono:

1. La progressiva introduzione di più principi terapeutici;
2. La conoscenza della malattia di fegato e dell'impatto che ha su di essa l'eradicazione dell'infezione.

Parlare oggi del sofosbuvir come se fosse "il farmaco" per l'epatite C è già obsoleto. Combinazioni terapeutiche che ne prevedono o meno l'impiego superano (nei genotipi 1, 3 e 4) di gran lunga l'efficacia del sofosbuvir impiegato da solo con la ribavirina. Seppure al momento non siano ancora disponibili studi diretti di confronto, queste valutazioni sono corroborate dal fatto che i dati degli studi di *real life* (Studio TARGET, coorte Hepater) indicano che le percentuali di risposta virologica sostenuta a 12 settimane dal termine della terapia (SVR-12) non si discostano in maniera rilevante dai dati dei trial registrativi. Come è stato segnalato da diversi commentari tecnici apparsi ultimamente (GIMBE, AISF ecc.) e per quanto abbiamo appena descritto sopra, ogni *endpoint* surrogato, in questo caso la SVR, va quindi interpretato con cautela e attenzione. Sappiamo ad esempio che il raggiungimento di tale *outcome* si correla con una differenza significativamente diversa della sopravvivenza a 10 anni del paziente cirrotico, che si riduce del 30% nel paziente che non ha eradicato l'infezione (perché andrebbe anche detto che non sempre e non in tutti l'infezione si eradica). Analoga correlazione si osserva per la probabilità dello sviluppo di complicanze.

Il filo logico del ragionamento, anche per coloro che lo volessero affrontare in una prospettiva di *Health Technology Assessment*, dovrebbe partire dal principio del beneficio della terapia, il cui valore per il paziente (e incidentalmente per il SSN) va correlato alla probabilità di ridurre l'entità del danno epatico e non all'infezione stessa.



L'eradicazione dell'infezione manifesta il suo massimo beneficio nel paziente cirrotico perché riduce quasi completamente (per quanto non lo annulli) il rischio di sviluppare complicanze e di mortalità. Il beneficio della terapia è anche considerevole nel paziente non cirrotico ma con fibrosi avanzata, per il quale la probabilità di evoluzione verso la cirrosi epatica è principalmente sostenuta dalla persistenza dell'infezione virale. La terapia ha un valore, ma molto diverso, anche per i pazienti con malattia lieve, perché in questo caso esso è funzione della probabilità di evoluzione nel lungo periodo, piuttosto che

dal danno epatico di per sé e tantomeno della SVR-12 come tale. Ecco perché in questo scenario e viste le condizioni ancora in piena evoluzione farmacologica e quindi terapeutica, considerati i margini d'incertezza e la variabilità individuale, la strategia più sostenibile sul piano clinico e finanziario è quella indicata dalle Commissioni dell'AIFA che viene ora imitata da altre nazioni europee. La logica clinica e non politica impone di voler considerare la malattia, le sue caratteristiche e il suo stadio di avanzamento, e non di porre al centro del ragionamento l'infezione. In termini clinici, insomma, il valore della terapia varia al variare del rischio corso dal paziente e su questo principio si è basata la scelta di sostenere costi più elevati, ma mai spropositati, per far accedere rapidamente alla terapia chi rischia di più. Questo percorso intrapreso dall'AIFA ha anche una forte connotazione etica, perché riduce significativamente il rischio di complicanze e morte del paziente.

L'eradicazione di massa indiscriminata non ha significato scientifico ed è inutilmente costosa in un momento in cui nuove terapie stanno già entrando in concorrenza tra loro con costi presumibilmente più bassi. È certamente auspicabile la predisposizione di piani per l'eradicazione dell'HCV, ma per poterli elaborare sarebbe necessario un numero elevato di informazioni sui nuovi farmaci di cui ancora non siamo in possesso. Grazie ai nuovi Registri AIFA possiamo tracciare in tempo reale e in maniera granulare, a livello del singolo paziente, l'efficacia verosimilmente elevata dei nuovi anti-HCV. Al momento però non possiamo affermare con certezza quale degli schemi terapeutici sia migliore dell'altro, in assenza di studi di confronto. Un altro elemento significativo è rappresentato dall'indisponibilità di dati rispetto a cosa accada ai pazienti che non rispondono alla terapia, sia in termini di evoluzione della ma-

lattia epatica sia, soprattutto, in termini di sensibilità del virus a successivi trattamenti, in quanto i profili di resistenza sono ancora sostanzialmente sconosciuti. Ora, anche nell'ipotesi realistica che la quota di pazienti che non rispondono ammonti solo al 5-7% dei casi, questa percentuale rappresenta una quota ridotta se relativa alla coorte dei pazienti con malattia avanzata, ad alto rischio in caso di mancato trattamento. È invece una percentuale importante se riferita a un numero molto ampio di persone, all'interno del quale sono ricompresi soggetti la cui malattia potrebbe non evolvere mai o farlo in maniera così lenta da non arrecare problemi maggiori. Un analogo discorso dovrebbe essere affrontato per quanto riguarda gli effetti indesiderati: verosimilmente sono e saranno pochi, ma la loro entità varia, ancora una volta, a seconda della gravità della malattia e del suo stadio di avanzamento.

In virtù di tutte queste considerazioni, anche ammesso che fosse mai legittimo indire una gara a livello locale, dal punto di vista clinico si tratterebbe di un pericoloso salto nel buio, di cui qualcuno dovrebbe assumersi tutte le responsabilità. Inoltre, dal punto di vista economico sarebbe estremamente più vantaggioso effettuare una tale procedura a livello nazionale o, meglio ancora, europeo, esattamente come sostenuto dal Ministro Lorenzin nel suo discorso conclusivo alla chiusura del Semestre di Presidenza Italiana. Affermare che tutto questo anche se auspicabile sarebbe lungo e faticoso fa parte di una *forma mentis* che non appartiene più a un'Agenzia regolatoria moderna, internazionale, aperta al confronto su grandi temi di richiamo alla responsabilità etica¹⁸ e di ristrutturazione normativa¹⁹ del mondo del farmaco.

Appare quindi paradossale che da qualche parte ci si lanci alla ricerca di una "cura per tutti" per l'epatite, mentre in altri luoghi ci si "dimentica" di trattare coloro che ne hanno diritto secondo i criteri stabiliti per tutti i cittadini italiani.

¹⁸ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/il-sofosbuvir-come-%E2%80%9Ccaso%E2%80%9D-dei-nuovi-farmaci-equilibrio-tra-etica-economia-e-profitto>.

¹⁹ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rassegna/05-11-2015 - Domenica - Il Sole 24 Ore - Int. Pani - Comitati etici. Uno ma buono.pdf>.

2.3 Il “caso Avastin-Lucentis”: il prezzo di un farmaco rappresenta i milligrammi di principio attivo oppure il valore del risultato clinico?

A. Messori e M. De Rosa, 13 marzo 2014

2.3.a I meccanismi di determinazione dei prezzi

Due sono le principali filosofie/criteri che guidano i meccanismi di determinazione del prezzo dei farmaci. Da un lato vi è il criterio, storicamente obsoleto, secondo cui la spesa per un farmaco rappresenta l'acquisto della materia prima che lo costituisce (criterio della materia prima); secondo questa filosofia, il prezzo del farmaco serve come “pagamento” dei milligrammi di principio attivo necessari per la terapia cosicché, sulla base di una diretta proporzionalità, il prezzo cresce al crescere della quantità di principio attivo (e viceversa). D'altro lato vi è il criterio della determinazione del prezzo basato sull'entità/dimensione/importanza del beneficio clinico generato dal trattamento (criterio del beneficio). Nei Paesi anglosassoni si parla di *value-based pricing*, laddove i termini beneficio, risultato clinico, valore clinico, valore terapeutico, e così via servono più o meno indifferentemente a indicare il parametro principale che orienta il prezzo. Secondo questa filosofia, si riconosce che il driver della remunerazione economica è rappresentato dall'entità del beneficio clinico cosicché il prezzo di un farmaco è tanto più alto quanto più grande è il beneficio.

Criticità note nella determinazione del prezzo value-based

Il difetto principale del criterio basato sul beneficio è che, in alcune situazioni, il decisore vive una comprensibile riluttanza laddove un farmaco si dimostra dotato di notevole efficacia clinica, ma risulta costituito da una sostanza chimicamente molto semplice ed economica (ad esempio, un principio attivo inorganico, già disponibile a basso costo sul mercato dei prodotti chimici). È noto il caso del triossido di arsenico (*Trisenox*, fiale 10 mg), farmaco efficace nel prolungare la sopravvivenza nei pazienti con leucemia promielocitica acuta e al tempo stesso costituito da un composto chimicamente semplicissimo, largamente disponibile a basso prezzo. *Trisenox* ha posto a suo tempo una scelta assai difficile per l'Agenzia essendovi una divergenza macroscopica tra il prezzo stimato in base al costo della materia prima (meno di 10 euro per fiala) e il prezzo richiesto dal produttore sulla base del beneficio (895 euro per fiala). Non fu trovato un accordo tra questi due valori estremi e il farmaco fu perciò collocato in fascia C. Casi simili sono all'ordine del giorno soprattutto nel campo dei trattamenti “orfani” (antibiotici per la fibrosi cistica, FANS iniettabili per la chiusura del dotto di Botallo, trattamenti per la sindrome miastenica di Lambert-Eaton, caffeina in fiale nei neonati bambini prematuri ecc.).

Un eccesso di contrasto

Una breve nota pubblicata l'11 Marzo 2014 su bmj.com²⁰ prende in esame il "caso *Avastin-Lucentis*" (con relativa *querelle* sui rispettivi prezzi). In particolare viene discusso il contrasto che, per questi trattamenti, si evidenzia tra l'indicazione di prezzo proposta dal criterio della materia prima e quella dal criterio del beneficio.

Nella pratica degli scorsi anni, i valori di prezzo per questi due trattamenti intravitreali sono stati i seguenti: circa 700 euro per iniezione per *Lucentis* contro circa 70 euro per iniezione per bevacizumab off-label. Come è noto, la questione è ulteriormente complicata dalla pluralità di alternative disponibili nella classe dei farmaci anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept, ranibizumab) e dal riconoscimento, per questi farmaci, di indicazioni sia oncologiche (es. cancro colo-rettale) che oftalmologiche (es. Degenerazione Maculare Senile, DMS).

Tra tutti i farmaci anti-VEGF, solo aflibercept (nomi commerciali: *Zaltrap* e *Eylea*) ha, dal punto di vista normativo, le carte in regola per ambedue queste indicazioni. La versione oncologica di aflibercept (*Zaltrap*) ha un costo per mg di 9,45 euro, mentre quella oftalmologica (*Eylea*) costa più di 300 euro per mg. Il costo per mg di aflibercept varia perciò di circa 30 volte tra l'una indicazione e l'altra. Infatti, per trattare un paziente oncologico per via sistemica serve, ovviamente, una dose molto maggiore rispetto a quella necessaria per un paziente oftalmologico (trattato per via topica con una quantità assai piccola di principio attivo). Quindi sul versante dei costi, un paziente oncologico trattato con *Zaltrap* costa complessivamente circa 23.000 euro (assumendo un numero "tipico" di cicli terapeutici), mentre un paziente con DMS, se trattato con 10 dosi di *Eylea*, costa circa 7.000 euro. L'altro anti-VEGF avente l'indicazione oncologica (bevacizumab-*Avastin*) costa non meno di 23.000 euro per paziente; a sua volta, l'altro anti-VEGF avente l'indicazione oculistica (ranibizumab-*Lucentis*) costa anch'esso circa 7.000 euro per paziente.

Questo quadro di riferimento vede perciò valori di spesa che si collocano a non meno di 20.000 euro per paziente nella terapia oncologica e attorno a 7.000 euro per paziente nella terapia oculistica. Tra l'altro, sorge il quesito se sia condivisibile questo rapporto tra questi due benefici poiché due mesi di sopravvivenza guadagnati nel cancro colo-rettale valgono 20.000 euro mentre il miglioramento della vista in oltre il 30% dei pazienti vale 7.000 euro. Il quesito si pone perché, da un lato, può sembrare sovrastimata la remunerazione per l'oncologia e, al tempo stesso, sottostimata quella di 7.000 euro per il beneficio oftalmologico. Ma d'altro lato, il criterio del costo della materia ribalta completamente ogni ragionamento di questo tipo perché salvare la vista finisce per valere pochi euro soltanto anziché 7.000 euro per paziente.

²⁰ Messori A., De Rosa M. "Imagining the cost per injection of on-label bevacizumab given for age-related macular degeneration (Rapid Response)", bmj.com, 11 marzo 2014.

Il conflitto tra criteri

Ciò premesso, dove va collocato il prezzo di bevacizumab se somministrato off-label nella terapia della DMS? Il criterio clinico colloca il costo di bevacizumab intravitreale sui valori comuni ai due competitors, ranibizumab e aflibercept (circa 700 euro per iniezione ossia 7.000 euro per paziente). Invece, il criterio del costo per mg colloca bevacizumab attorno a 70 euro per iniezione (ossia 700 euro per paziente). Come nel caso dell'arsenico triossido e degli altri trattamenti orfani sopra citati, è evidente che, anche nella questione bevacizumab-vs-ranibizumab, i due criteri – quello della materia prima e quello del beneficio clinico – appaiono in ponderoso conflitto l'uno con l'altro.

Il value-based pricing è la soluzione

A quale dei due criteri va data dunque priorità? Va tentato un compromesso? La questione resta di difficilissima soluzione. Come abbiamo osservato, una risposta, anche se orientata fin troppo speculativamente verso una teorica ricerca del "giusto", può forse venire dall'esame del seguente scenario ipotetico. Immaginiamo che il produttore di *Avastin* decida di richiedere l'indicazione intravitreale e si presenti in CPR per negoziare una presunta nuova specialità a somministrazione intravitreale. In tale negoziato, 700 euro per iniezione sarebbero troppi (visto che la ricerca su bevacizumab intravitreale è stata indipendente), ma – d'altro canto – 70 euro per fiala sarebbero troppo poco; per effetto di quest'ultimo valore, infatti, verrebbe mortificata ogni ulteriore ricerca su questa patologia. In conclusione, questa vicenda pone con forza l'accento sulla necessità di allineare l'Italia al dibattito attualmente in corso in Europa a proposito del *value-based pricing*. In particolare, servirà sviluppare una serie di regole che funzionino a 360° e ciò sembra essere prioritario rispetto a decisioni improvvise e frammentarie proposte come eccezioni da applicare su singoli casi.

2.4 Farmaci oncologici: fare spazio all'innovazione di valore

*G. Fasola, Presidente CIPOMO, Direttore Dipartimento di Oncologia,
Azienda Ospedaliera Universitaria di Udine, 24 aprile 2015*

Fare previsioni è spesso difficile, ma gli indicatori disponibili fanno ritenere che per l'oncologia siano alle porte mutamenti sostanziali. È probabilmente iniziata una nuova fase dell'era aperta quindici anni fa: le terapie con immunomodulatori e i farmaci a bersaglio molecolare di seconda generazione rappresentano qualcosa di più di una promessa.

I rumors che anticipano il prossimo Congresso internazionale dell'ASCO a Chicago e dati già pubblicati legittimano nuove speranze per i pazienti. Una più lunga sopravvivenza libera da

progressione nei carcinomi polmonari metastatici o potenziali "guarigioni" nel melanoma avanzato dieci anni fa sarebbero apparse irrealistiche: oggi sono argomento di confronto.

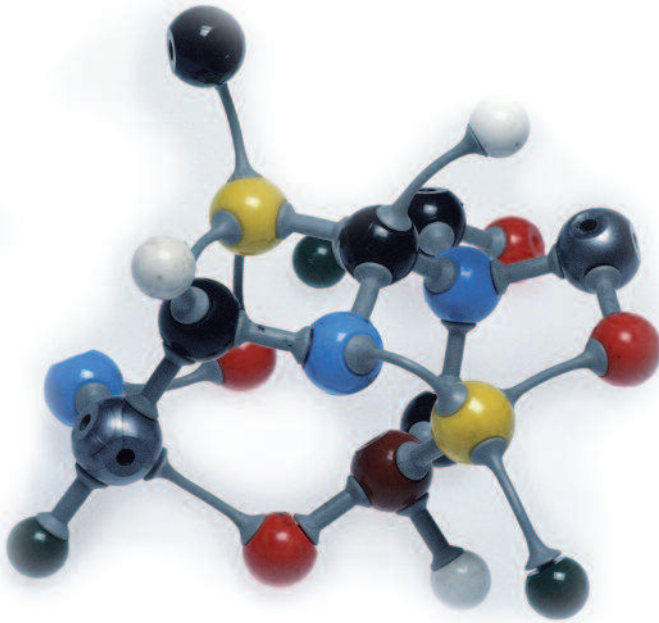
La medicina ha progredito, più o meno velocemente, in tutte le discipline e il miglioramento delle aspettative per i pazienti oncologici risente dei progressi della diagnostica, della chirurgia e delle terapie di supporto. È innegabile però che l'avanzamento delle conoscenze di biologia molecolare e i massicci investimenti nella ricerca farmacologica anticancro hanno una dinamica di crescita *outlier*. Gli oncologi del 2015 vivono spesso con fatica il proprio lavoro:

l'incremento della prevalenza, i muta-

menti del contesto sociale e culturale, le difficoltà economiche del Paese hanno forzato la resilienza di molti. Nello stesso tempo, però, vediamo aprirsi ogni giorno nuove speranze legate a farmaci più efficaci e meno tossici.

Di fronte a queste nuove possibilità, mai avremmo immaginato di doverci chiedere se il Servizio Sanitario universalistico conosciuto fin qui potrà permettersi il costo delle cure.

La vicenda sofosbuvir per l'epatite C, poi ridimensionata, ha fatto da detonatore; quello che sta per avvenire in oncologia rischia di essere ancor più dirompente: non possiamo ricorrere a una legge speciale per ogni nuovo farmaco. Dobbiamo allora fare spazio con metodo all'innovazione di valore e tre cambiamenti nell'approccio potrebbero aiutarci:



1. Definire, con la migliore approssimazione possibile, il livello di sostenibilità dell'innovazione che il Paese può accogliere, scelta che spetta alle Istituzioni, non ai professionisti;
2. Rendere vincolante la valutazione del rapporto incrementale costo/efficacia per le nuove registrazioni e rivedere quelle passate alla luce delle nuove conoscenze;
3. Discutere più apertamente, con i nostri pazienti in fase avanzata, le alternative a un'ulteriore linea di trattamento. Studi di buon livello documentano che un'informazione più realistica aiuta a scegliere con maggiore consapevolezza la migliore terapia di supporto, riducendo il fenomeno (ancora esteso) di un impiego futile di risorse, che spesso non aggiunge quantità di vita e ne peggiora la qualità.

Il problema è complesso, ma su queste tre ipotesi convergono le opinioni di molti esperti: forse varrebbe la pena testarle prima di arrendersi al razionamento, più o meno esplicito, in parte già in atto.

2.5 La proteina da cinque miliardi di dollari e il futuro dello sviluppo dei farmaci

Proviamo a immaginare la mole di lavoro che precede il lancio di un'automobile, dalla ricerca delle migliori soluzioni aerodinamiche alla costruzione di un motore nuovo ed efficiente, sino alla scoperta di nuovi materiali, con la definizione delle diverse cilindrate e del prezzo con cui verrà offerta al pubblico. Adesso, solo per ipotesi, consideriamo una nuova serie di variabili. Il tempo medio per portare il nuovo modello di automobile dal tavolo del progettista al concessionario oscilla tra i 12 e i 13 anni; solo 1 o 2 prototipi ogni 10.000 superano con successo i necessari test; gli investimenti che servono a far sì che la ricerca si traduca in un mezzo di trasporto sfiorano i cinque miliardi di dollari (per singolo modello). Sulla base di questi elementi, che valore daresti a un'automobile costruita così?

Questi numeri, in realtà, non si riferiscono all'industria automobilistica ma a quella farmaceutica nella scoperta di nuove molecole²¹ e al complesso processo che permette di portare nuovi farmaci efficaci e sicuri ai pazienti. Ashutosh Jogalekar, dalle pagine di *Scientific American*, ha ripercorso in una serie di articoli²², la strada lunga e impervia che collega la scoperta di una molecola attiva alla commercializzazione di un farmaco. **I farmaci sono costosi, secondo Jogalekar, perché arrivare alla scoperta di un nuovo medicinale dal punto di vista scientifico è enormemente difficile e richiede molti anni di applicazione.**

Si tratta di un'attività ad altissimo coefficiente di difficoltà in cui il tasso di fallimento si aggira intorno al 95% e tutto per la difficoltà di scovare e influenzare, ad esempio, il comportamento della proteina "giusta".

Numerose malattie sono causate dall'alterata produzione di proteine coinvolte in varie funzioni cellulari e i farmaci agiscono anche legandosi alle proteine, modificandone la funzione, ma è difficile scoprire esattamente quali proteine siano coinvolte direttamente in una determinata malattia. Servono numerose indagini e sperimentazioni per verificare se una proteina è tra le principali cause di una patologia. Nel caso in cui una di esse venga individuata, non è poi scontato che possa effettivamente legarsi a una piccola molecola sintetica o magari di origine biotecnologica ed essere modulata e controllata dal farmaco.

È arduo individuare una proteina anche dopo aver passato al vaglio milioni di molecole, naturali o artificiali e, una volta superata questa fase, bisogna poi procedere per tentativi al fine di trasformarla in un farmaco efficace, che abbia il giusto rapporto idrofobia/idrofilia per entrare nelle cellule e che sia in grado di contrastare l'attività di quei sistemi, sempre proteici, che lavorano nella parete cellulare specificatamente per tenere lontani composti estranei.

Insomma, potremmo dire che il principale ostacolo, nel campo della ricerca farmaceutica è

²¹ http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf.

²² <http://blogs.scientificamerican.com/the-curious-wavefunction/why-drugs-are-expensive-ite28099s-the-science-stupid/>.

la complessità della biologia umana, risultato di milioni di anni di evoluzione. Anche se nell'ultimo secolo abbiamo assistito a grandi progressi nel campo della biologia, della chimica e della medicina, la strada da percorrere per garantire ai pazienti farmaci sempre efficaci che abbiano pochi effetti collaterali è ancora lunga.

Chiariamo però che gli investimenti dell'industria farmaceutica in R&S non sono l'unico fattore a determinare il prezzo finale, cui contribuiscono molti altri, tra cui le spesso citate attività promozionali e, in genere, il *marketing*. Abbiamo l'obiettivo di ricordare quell'incognita di rischio industriale troppo spesso dimenticata quando si ha a che fare con la Ricerca e Sviluppo dei farmaci e del loro impatto economico ancora troppo legato a vecchi modelli aziendali. Infatti, con ogni probabilità, sarà la stessa comunità scientifica indipendente a generare delle risposte all'enigma costituito dagli enormi costi legati allo sviluppo dei farmaci.

Un esempio molto chiaro è quello di James Bradner, oncologo del Dana-Farber Cancer Institute, che nel 2010 ha deciso di testare un modo assolutamente innovativo per accelerare la scoperta di nuovi farmaci per il cancro. Bradner e il suo team hanno individuato nel 2010 una molecola, JQ1, con il potenziale per curare una rara forma di cancro. La caratteristica principale di questa molecola, un inibitore del bromodominio, è la capacità di disattivare i geni di crescita di una cellula tumorale di fare in modo che le cellule "dimentichino" di essere cellule tumorali e tornino ad agire come cellule normali.

Invece di brevettare la scoperta e tenerne segreti i dettagli sino allo sviluppo commerciale, il team di Bradner²³ ha optato per il *crowd-sourcing*, inviando ad altri laboratori interessati in tutto il mondo i campioni del composto e rendendo disponibile la formula dopo aver pubblicato i propri risultati iniziali su *Nature*. JQ1 è stato inviato²⁴ a circa 300 laboratori, 6 case farmaceutiche concorrenti e 4 governi, con una media di 2-3 richieste al giorno. Il potenziale dato dalla collaborazione libera degli scienziati è tutto da dimostrare, ma è una prospettiva stimolante e potenzialmente rivoluzionaria.

In un progetto di ricerca che ha unito un lato e l'altro dell'Atlantico, Stati Uniti e Regno Unito, i ricercatori guidati dal Prof. Peter Coveney hanno dimostrato²⁵ che è possibile acquisire la sequenza genomica di un paziente, usarla per costruire la struttura tridimensionale di una sua proteina e farla "combaciare" con il miglior farmaco disponibile tra quelli relativi a una specifica patologia. In altre parole, poche ore di calcoli effettuati dai "supercomputer" potrebbero sostituire anni di esperimenti in laboratorio, consentendoci, in un futuro non troppo lontano, di rendere disponibili farmaci ancora più efficaci e – perché no? – meno costosi.

²³ https://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=7Oua-1e9YN0.

²⁴ http://www.cleveland.com/healthfit/index.ssf/2013/08/heart_failure_breakthrough_may.html.

²⁵ <http://www.bbc.com/news/science-environment-26213522>.

2.6 Farmaci innovativi.

Il futuro della sostenibilità è nella negoziazione del prezzo a livello europeo

La spesa farmaceutica nazionale, regolata con fatica da tetti probabilmente ormai inadeguati e da una dicotomia ospedale/territorio da rivedere, non può più garantire l'equilibrio e la stabilità dei conti. Sono quindi necessarie strategie complessive che superino gli attuali limiti del federalismo sanitario e vadano anche al di là dei confini nazionali.

Di fronte alla rivoluzione di portata epocale che sta riguardando il mondo dei farmaci, i sistemi di salute pubblica vanno reconsiderati complessivamente, in un'ottica integrata e sempre meno localistica. Bisogna tenere conto, quindi, dei valori e delle economie che scaturiscono, in un mondo globalizzato, dal *networking* e dalla condivisione di dati, esperienze e politiche per lo sviluppo e la sostenibilità.

In questo quadro, interessi diversi convergono in un fine unico, da cui tutti – i pazienti, le aziende, i ricercatori, il sistema pubblico – possono trarre vantaggio: **la disponibilità di terapie più efficaci e un modello in grado di garantirne l'accesso e sostenerne il costo.**

L'AIFA, che si occupa sia del processo autorizzativo dei farmaci che di quello negoziale, sta applicando una serie di strumenti avanzati di valutazione farmacoeconomica delle terapie farmacologiche (HTA), di condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche (MEA) e di monitoraggio e rivalutazione costante dei profili rischio/beneficio e beneficio/prezzo dei medicinali (Registri di Monitoraggio). Servono, però, come ha affermato il Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin, ulteriori input. L'aggiornamento del Prontuario Farmaceutico nazionale, previsto dal nuovo "Patto per la salute", è, ad esempio, una tappa fondamentale per il governo della spesa farmaceutica. Tra le indicazioni del Patto, rientrano la possibilità per l'AIFA di adottare prezzi di riferimento per farmaci che hanno la stessa intensità terapeutica, sia a brevetto scaduto sia ancora coperti da brevetto; la revisione della normativa nazionale che renda contestuali l'autorizzazione all'immissione in commercio e la definizione del regime di rimborsabilità, la revisione periodica degli accordi negoziali (il potere di rinegoziare in ribasso con le aziende farmaceutiche il prezzo di un medicinale biotecnologico all'indomani della sua scadenza brevettuale o del certificato complementare di protezione, in assenza di una concomitante negoziazione del prezzo per un medicinale biosimilare o terapeuticamente assimilabile, e il prezzo di un medicinale soggetto a rimborsabilità condizionata dopo almeno due anni di commercializzazione, quando i benefici rilevati nell'ambito dei Registri di Monitoraggio AIFA siano inferiori rispetto a quelli attesi e certificati); la definizione di un percorso per sostenere esclusivamente l'innovazione terapeutica reale; l'applicabilità contestuale su tutto il territorio nazionale delle determinazioni dell'AIFA.

In Italia esistono infatti ancora 21 servizi sanitari regionali, con una parcellizzazione che rende difficile garantire l'equità d'accesso alle cure per tutti i cittadini. È un sistema che può essere

superato puntando sulla semplificazione e sull'efficienza, già a partire degli studi clinici: lo snellimento delle procedure, la razionalizzazione dei Comitati Etici e l'investimento su professionalità specifiche può rappresentare, infatti, una svolta per rilanciare la ricerca in Italia. Un approccio analogo andrebbe adottato per la negoziazione dei prezzi e la gestione degli acquisti: un Fondo Farmaceutico Nazionale, svincolato dal Fondo Sanitario Nazionale, che consenta di accentrare la negoziazione, centrali uniche d'acquisto, nazionali o, meglio, europee. Soluzioni che potrebbero riflettersi in un concreto risparmio di risorse e in un più equo accesso alle terapie.

L'Italia è stata tra i primi Paesi europei ad affrontare l'ondata di farmaci innovativi ad alto costo. Il sofosbuvir ha aperto la strada ad altri farmaci di nuova generazione per la cura dell'epatite C. Seguiranno nuove molecole per il trattamento di alcune forme di cancro e dell'Alzheimer.

L'Agenzia, in questi mesi, anche grazie alla collaborazione delle Aziende, è riuscita a garantire da subito ai pazienti, in regime d'uso compassionevole, alcuni di questi nuovi medicinali, prima ancora della definizione del prezzo e della rimborsabilità. In seguito ha negoziato con i titolari delle AIC prezzi competitivi, potendo far valere, nel caso dei farmaci per l'epatite C, l'elevata prevalenza della patologia nel nostro Paese rispetto al resto d'Europa. Nonostante ciò è stato necessario uno strumento ad hoc a carattere straordinario perché questi farmaci potessero essere acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e somministrati ai pazienti più gravi. Come abbiamo già scritto il Ministro Lorenzin si è impegnata per la costituzione di un fondo specifico per i farmaci innovativi per un importo complessivo di 1 miliardo per il biennio 2015-2016, che consentirà di trattare i casi che presentano requisiti di maggiore urgenza. Tuttavia sarà necessario avviare una riflessione più ampia che preveda un confronto e una collaborazione a livello comunitario. Un'esigenza che era già emersa, proprio su impulso dell'Italia, durante il Semestre Europeo di Presidenza italiana. In quella sede e in occasioni successive, si è discusso concretamente dell'opportunità di una negoziazione a livello europeo che possa far valere il peso dei grandi numeri, pur nel rispetto delle differenze di approccio di ogni singolo Stato. Si tratta di un progetto ambizioso che presuppone la condivisione di dati ed esperienze e la disponibilità a convergere su soluzioni comuni, superando certe resistenze che finora si sono registrate in tal senso da parte di alcuni Stati europei.

La natura dei sistemi sanitari in Europa è molto variegata e l'Italia, in questo contesto, è impegnata a mantenere la peculiarità del suo Servizio Sanitario che si distingue per il carattere solidale e universalistico. Tuttavia, proprio dall'esperienza italiana, potranno emergere casi di studio e buone pratiche da valorizzare e implementare anche a livello europeo.

2.7 Accesso alle cure, innovazione e sostenibilità. Il potenziale contributo degli equivalenti e dei biosimilari

2.7.a La penetrazione dei farmaci equivalenti

In un contesto di razionalizzazione e ottimizzazione delle risorse in Sanità, di promozione dell'innovazione farmaceutica e di ampliamento dell'accesso alle cure, un ruolo chiave rivestono i farmaci privi di copertura brevettuale o con copertura brevettuale scaduta. Entro il 2017 si esauriranno le ultime importanti genericazioni di farmaci di sintesi chimica per cui nei prossimi anni i risparmi ottenibili dalla perdita delle coperture brevettuali potranno derivare principalmente dal settore dei medicinali biologici²⁶.

Tuttavia sarà fondamentale proseguire nella promozione della conoscenza e della diffusione dei medicinali equivalenti, che in Italia hanno avuto un'evoluzione normativa e un'assimilazione culturale più lente rispetto ad altre parti dell'Europa.

Va ricordato che in Italia una larga parte dei principi attivi presenti sul mercato (circa l'80%) ha beneficiato di una copertura notevolmente più lunga rispetto agli altri Paesi europei²⁷. Di conseguenza, anche i possibili risparmi per il SSN, derivanti dalla perdita della copertura brevettuale, sono stati dilazionati nel tempo, proprio a causa dell'impossibilità di commercializzare quei medicinali generici già da tempo presenti nel resto d'Europa.

La regolamentazione dei medicinali non coperti da brevetto ha avuto un rilevante impulso in Italia a partire dal 2000. Le *liste di trasparenza*, ovvero gli elenchi che raggruppano i farmaci a brevetto scaduto e i corrispondenti prezzi di rimborso, furono pubblicate per la prima volta nel 2001 e oggi l'AIFA le aggiorna a cadenza mensile e le rende disponibili sul proprio sito.

Negli anni diversi aspetti relativi alla regolamentazione di questi farmaci sono stati rafforzati e ulteriormente chiariti con interventi finalizzati alla riduzione dei prezzi e all'accesso più celere al mercato. Di recente, a seguito dell'entrata in vigore del Decreto Balduzzi e del Decreto attuativo del Ministro della Salute del 4 aprile 2013, la procedura di autorizzazione dei generici e dei biosimilari ha subito un'accelerazione. Infatti, qualora l'azienda farmaceutica proponga per l'equivalente a base di un principio attivo mai negoziato un prezzo di evidente convenienza per il SSN, l'AIFA inoltra la relativa documentazione direttamente al Con-

²⁶ Uno studio recente ha stimato in circa 1,10 miliardi di euro i risparmi massimi cumulativi che potranno essere generati dalla genericazione da oggi al 2020, ipotizzando una dinamica dei prezzi simile a quella finora registrata a seguito dell'introduzione dei farmaci equivalenti. Il recente Rapporto GFK ha stimato una riduzione della spesa del 25% grazie ai risparmi derivanti dall'introduzione dei biosimilari di tre farmaci biologici (adalimumab, bevacizumab ed etanercept).

²⁷ L'istituzione del Certificato Complementare di Protezione (CCP), avvenuta nel 1991, ha consentito l'estensione della copertura brevettuale dei prodotti medicinali, inizialmente stabilita in 20 anni, per un massimo di ulteriori 18 anni oltre la scadenza naturale del brevetto, consentendo, in tal modo, lo sfruttamento esclusivo della molecola per un massimo di 38 anni. Successivamente, al fine di attenuare gli effetti negativi sopra menzionati, è stata introdotta una misura di adeguamento progressivo della durata del CCP a quella presente negli altri Paesi europei.

siglio di Amministrazione, con successiva presa d'atto del Comitato Prezzi e Rimborso dell'Agenzia. Il passaggio in Commissione Tecnico Scientifica è obbligatorio solo nel caso in cui l'azienda genericista chieda l'ammissione alla rimborsabilità, oltre che delle confezioni uguali a quelle dell'*originator*, di confezioni differenti per numero di unità posologiche e/o quantità di principio attivo già negoziato.

Snellire le procedure amministrative è un aspetto importante ma non l'unico. Come accennato, le resistenze di ordine culturale, ancora oggi non del tutto superate, hanno rallentato la penetrazione dei farmaci a brevetto scaduto. L'uso del termine "generico" – traduzione dell'inglese *generic name* con cui i popoli di origine anglosassone chiamano i farmaci-copia dei medicinali di marca non più protetti da brevetto – ha probabilmente contribuito a generare nell'opinione pubblica una sorta di diffidenza nei riguardi di questi medicinali, **che sarebbe meglio definire invece "equivalenti", con riferimento al requisito della bioequivalenza, essenziale per la loro autorizzazione all'immissione in commercio.**

L'AIFA, consapevole che la conoscenza scientifica rappresenta un supporto imprescindibile alle scelte prescrittive del medico e all'adesione convinta del paziente alle terapie, è impegnata da anni a promuovere e condurre una serie di iniziative di informazione e sensibilizzazione dell'opinione pubblica e degli operatori sanitari sui farmaci a brevetto scaduto. Tra queste, la recente pubblicazione del documento di approfondimento "Medicinali Equivalenti. Qualità, sicurezza ed efficacia"²⁸.

2.7.b La bioequivalenza e gli studi di biodisponibilità

La definizione di equivalente è contenuta nella Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, nota anche come "Codice" per i medicinali di uso umano, recepita dall'Italia con il Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Il Decreto (art. 10, comma 5, lettera b) definisce equivalente (o generico) «un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità».

La bioequivalenza tra due farmaci è l'equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo. **Due farmaci sono bioequivalenti quando, con la stessa dose, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze rilevanti negli effetti di efficacia e sicurezza.** Gli studi di bioequivalenza sono, in sostanza, degli studi di farmacocinetica la cui finalità è confrontare la biodisponibilità di due prodotti, ossia la quantità di farmaco che passa

²⁸www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf.

nella circolazione generale dopo la somministrazione, in relazione alla velocità con cui avviene il processo. Gli studi di bioequivalenza servono a dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili non superino un certo intervallo di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

2.7.c Qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali equivalenti

Un medicinale equivalente per poter ottenere l'AIC deve presentare gli stessi requisiti di qualità del medicinale originatore ed è pertanto sottoposto agli stessi test condotti sui medicinali di riferimento. La qualità di un farmaco è ottenuta mediante un insieme di procedure previste dalla legge comunitaria, le Norme di Buona Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP), messe in atto dal fabbricante a partire dall'approvvigionamento delle materie prime fino al rilascio sul mercato²⁹.

Le GMP contengono disposizioni e prevedono i relativi controlli sulle materie prime impiegate nella produzione, quali la concentrazione e la purezza e stabilità del principio attivo e degli eccipienti presenti nel medicinale. I controlli, che devono rispondere a standard definiti a livello europeo, riguardano anche tutte le fasi della produzione, inclusa quella di confezionamento, e sono effettuati attraverso attività di ispezione presso i siti produttivi. Le ispezioni sono condotte dall'AIFA, se per l'autorizzazione del medicinale viene seguita la procedura nazionale, oppure dai vari Paesi membri dell'Unione Europea (Italia inclusa) se viene seguita la procedura di Mutuo Riconoscimento (MR) o Decentrata (DC). Molti degli equivalenti commercializzati in Italia sono stati autorizzati attraverso procedure di MR o DC e quindi sottoposti alle valutazioni e ai controlli di più Agenzie regolatorie europee.

Per quanto riguarda il profilo della sicurezza, il medicinale equivalente può contare sulle prove pre-cliniche condotte per il medicinale di riferimento (e inserite nel suo dossier per l'autorizzazione) e sulla notevole affidabilità delle informazioni riportate nel foglietto illustrativo per quanto riguarda gli effetti indesiderati. Il farmaco equivalente può infatti usufruire dei dati acquisiti durante i numerosi anni di commercializzazione (in genere più di dieci) del farmaco di riferimento. L'impiego clinico di un equivalente non è perciò quasi mai associato all'insorgenza di reazioni avverse sconosciute, ma tende a riprodurre lo stesso profilo di sicurezza del medicinale originale.

²⁹ I principi delle GMP sono riportati nella Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. La direttiva è stata recepita in Italia col Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

2.7.d I risparmi conseguibili con i generici

Con la scadenza del brevetto decadono i privilegi della proprietà intellettuale che un'azienda detiene sull'invenzione o scoperta della sostanza. Scaduto il brevetto la legge consente a chiunque sia in possesso dei mezzi tecnologici e delle strutture idonee di riprodurre, fabbricare e vendere, previa autorizzazione dell'AIFA, un medicinale la cui efficacia e sicurezza sono ormai consolidate e ben note. Come diretta conseguenza della scadenza del brevetto del principio attivo di cui è composto, il medicinale equivalente può essere negoziato a un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto ai medicinali di marca.

Come accennato sopra, infatti, chi chiede l'autorizzazione per un medicinale equivalente può praticare prezzi molto competitivi rispetto all'azienda titolare del prodotto di marca perché non deve investire risorse nella ricerca (il principio attivo è noto), non deve condurre studi pre-clinici né deve effettuare studi clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del medicinale nell'uomo. L'introduzione di un medicinale equivalente sul mercato costituisce quindi anche un notevole vantaggio per il SSN, dal momento che le quote di denaro pubblico risparmiate per il rimborso dei farmaci generici possono essere indirizzate in favore dei farmaci innovativi destinati a patologie croniche di grande rilevanza sociale o a malattie rare.

I dati di consumo e spesa dei medicinali in Italia rivelano che negli ultimi anni, a fronte di una maggiore penetrazione dei farmaci a brevetto scaduto, si sono ottenuti significativi risparmi di spesa. L'impatto dei medicinali equivalenti sulla spesa farmaceutica è documentato nello specifico dall'andamento decrescente dei prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN ed erogati tramite le farmacie, che si riflette sul trend della spesa in regime di assistenza convenzionata, in continua riduzione nonostante i consumi crescenti.

L'ultimo Rapporto OsMed (2014) ha ampliato l'analisi sui farmaci a brevetto scaduto integrando i dati dell'assistenza convenzionata con quelli relativi agli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, e oggi è in grado di restituire un quadro completo dell'utilizzo dei farmaci a brevetto scaduto nel nostro Paese anche a livello regionale.

Da questa analisi combinata, emerge che nel 2014 il consumo di farmaci a brevetto scaduto ha rappresentato il 63,8% dei consumi a carico del SSN: il 69,3% dei consumi in regime di assistenza convenzionata e il 23,8% dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche. In termini di spesa, i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 46,6% della spesa netta convenzionata, il 2,8% della spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e complessivamente il 24,4% della spesa pubblica. La spesa dei farmaci a brevetto scaduto è maggiormente concentrata nella categoria dei farmaci cardiovascolari e dell'apparato gastrointestinale e metabolismo, dove incide rispettivamente per il 51,8% e 47,9% sulla spesa pubblica della categoria. La spesa dei farmaci equivalenti ha rappresentato il 16,3% della spesa convenzionata netta.

Nel confronto internazionale, l'Italia si colloca attualmente al terzo posto dopo Grecia e Irlanda in termini di spesa per i farmaci che hanno goduto della copertura brevettuale; Germania, Inghilterra e Francia sono i Paesi con le più alte incidenze di spesa per i farmaci equivalenti.

2.7.e Biosimilari. Il nuovo fronte delle genericazioni

Un'area di emergente rilievo nell'ambito dei farmaci a brevetto scaduto è quella dei biosimilari. L'uso dei medicinali *biotech* è infatti in aumento, con conseguente incremento dei costi per i Servizi Sanitari Nazionali. I biosimilari possono offrire un'alternativa meno costosa rispetto ai medicinali biologici che hanno perso i diritti di esclusiva. La disponibilità di medicinali biosimilari favorisce la concorrenza, migliorando potenzialmente l'accesso dei pazienti ai farmaci biologici e contribuendo alla sostenibilità economica dei sistemi sanitari.

I prodotti biologici sono prodotti complessi, pertanto, anche lo sviluppo e l'approvazione dei corrispondenti biosimilari è un processo complicato e impegnativo, che è condotto dalle Agenzie regolatorie al massimo livello di valutazione scientifica in conformità a specifiche linee guida, aggiornate costantemente con i risultati derivanti dai progressi scientifici e tecnologici. I medicinali biologici, inclusi i biosimilari, inoltre, sono di fondamentale importanza per il trattamento di numerose patologie gravi e potenzialmente letali per molte delle quali in passato non era disponibile alcuna opzione terapeutica efficace.

L'AIFA ha dedicato e dedica molta attenzione al tema e a tal proposito ha pubblicato nel 2013, dopo una prima consultazione pubblica, un Position Paper³⁰, che ha posto l'accento su tre aspetti fondamentali: definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari, inquadramento delle normative regolatorie vigenti nell'Unione Europea e ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale.

Per medicinale biologico si intende quel «medicinale che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono già essere presenti nell'organismo umano (ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina). I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità» (EMA/837505/2011). **Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti farmaceutici a base di ingredienti attivi quali ormoni ed enzimi, emoderivati immuno-globuline e allergeni, oppure anticorpi monoclonali e medicinali immunologici, come sieri e vaccini.**

Per farmaco biosimilare si intende un medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento

³⁰ A seguito delle richieste di chiarimenti pervenute successivamente all'adozione del Position Paper, l'Agenzia ha ritenuto opportuno intervenire nuovamente sull'argomento tramite la riapertura della consultazione pubblica. I risultati, attualmente in valutazione da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA, saranno resi disponibili a breve.

già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. Il Position Paper evidenzia quindi che i farmaci biosimilari, essendo ottenuti con modalità di processo differenti rispetto ai prodotti di riferimento, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

Lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano, come accennato sopra, un'opportunità essenziale per l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali, avendo al contempo la potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini di efficacia e di personalizzazione delle terapie ma anche di sicurezza d'impiego.

In termini di risparmi generabili, il ruolo dei biosimilari non è paragonabile a quello degli equivalenti: 20-30% del biosimilare vs 40-70% dei generici. Le differenze sono imputabili agli elevati costi di produzione, all'assenza di automatismo nella sostituzione e ai ritardi nell'ingresso sul mercato derivanti da attività di contenzioso sui diritti di tutela della proprietà intellettuale.

Ciononostante lo sviluppo di una concorrenza derivante dall'introduzione nei prossimi anni di un numero anche piccolo di biosimilari ad alto impatto di spesa e consumo garantirà una riduzione dei costi sanitari e un risparmio di diversi milioni di euro l'anno, ampliando il numero di pazienti trattabili a parità di budget, e consentirà di finanziare altri trattamenti stimolando l'innovazione.

Attualmente in Unione Europea sono stati autorizzati dall'EMA tramite procedura centralizzata 20 prodotti biosimilari (7 le sostanze approvate: somatropina; epoetina alfa e zeta; filgrastim; infliximab; follitropina alfa; Insulina glargine).

La normativa europea e quella nazionale hanno chiarito, come già accennato, che i medicinali biologici e i biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti generici, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità automatica. L'approccio alla sostituibilità non è identico in Europa in quanto le decisioni sull'intercambiabilità sono di competenza dei singoli Stati membri, e diverse sono le posizioni espresse dalle Agenzie regolatorie anche con appositi Position Paper (Francia, Olanda, Finlandia). A differenza del quadro regolatorio europeo, la legislazione statunitense in termini di biosimilari³¹ ha invece introdotto, oltre al concetto di biosimilarità, anche la definizione di intercambiabilità al momento dell'autorizzazione del prodotto biosimilare, prevedendone una specifica procedura autorizzativa.

In Italia i prodotti biosimilari disponibili sono attualmente esclusi dalle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità tra prodotti equivalenti. La scelta di trattamento di un paziente con un farmaco biologico o con un biosimilare è quindi una decisione clinica affidata al medico, in consultazione con il paziente. I biosimilari costituiscono opzioni terapeutiche

³¹ Il "Purple Book" dell'FDA elenca i farmaci biologici, compresi eventuali biosimilari e prodotti biologici intercambiabili autorizzati. I prodotti biologici biosimilari, qualora definiti "intercambiabili" dall'FDA, possono essere dispensati al posto di un altro prodotto biologico, poiché una volta definiti intercambiabili possono essere sostituiti l'uno con l'altro dal farmacista senza l'intervento prescrittivo del medico.

da preferire, laddove costituiscano anche un vantaggio economico, soprattutto per il trattamento dei pazienti *naïve* (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo).

In Italia l'impiego dei biosimilari è ancora limitato. Tuttavia, nel corso del 2014 si è registrato per tutti i biosimilari un incremento nei consumi, soprattutto per i biosimilari delle epoetine (+111,6% rispetto al 2013) e dei fattori della crescita (+33,7%), che hanno consentito di ottenere delle riduzioni nella spesa (-11,0% della spesa dei fattori della crescita e del -3,0% delle epoetine rispetto al 2013).

Come rivelano gli indicatori di appropriatezza d'uso introdotti negli ultimi Rapporti OsMed, ad esempio con riferimento al trattamento dell'anemia con le eritropoietine, negli ultimi anni si è registrato un rilevante incremento della percentuale di pazienti avviati a un nuovo ciclo di terapia con il farmaco biosimilare. Nel 2014 la percentuale di pazienti avviati a un nuovo ciclo di terapia in trattamento con epoetina alfa biosimilare è risultata del 55,9%, in aumento rispetto all'anno precedente del +54,6% (nel 2012 tale percentuale era solo del 18,7%).

I prezzi dei prodotti biosimilari in Italia sono stati negoziati con riduzioni comprese tra il 15% e il 28% del prezzo del biologico di riferimento.

2.7.f Biosimilari: verso una visione europea comune

Tra le iniziative volte a definire le condizioni necessarie a un utilizzo informato e a un adeguato accesso dei pazienti ai farmaci biosimilari, l'AIFA ha avuto un ruolo attivo all'interno del gruppo di lavoro *Market Access and Uptake of Biosimilars* nell'ambito della piattaforma *Access to Medicines in Europe* ("L'accesso ai medicinali in Europa") istituita dalla Commissione Europea.

Il gruppo ha analizzato i temi legati al miglioramento delle informazioni sul concetto dei medicinali biosimilari, sui concetti scientifici e sui processi necessari per la loro approvazione, giungendo a conclusioni che sono rilevanti per i decisori, le società scientifiche, gli operatori sanitari e le autorità competenti, oltre che per i pazienti e per le organizzazioni di pazienti.

Al fine di fornire adeguate informazioni sui medicinali biosimilari alle differenti categorie di destinatari, il gruppo di lavoro, in stretta collaborazione con la Commissione Europea, ha infatti predisposto un documento informativo (Consensus Paper "Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari") che include una specifica sezione di domande e risposte e si rivolge a pazienti, medici e pagatori. L'AIFA ha contribuito alla realizzazione del documento e ne ha stimolato la diffusione tramite la pubblicazione della versione in italiano sul portale istituzionale. In sintesi, i messaggi fondamentali, riportati nel documento, sono: un medicinale biosimilare è un medicinale biologico simile a un altro medicinale biologico già autorizzato (il "medici-

nale di riferimento”); il medicinale biosimilare si prevede che abbia lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia del farmaco di riferimento ed è autorizzato per tutte le indicazioni del medicinale di riferimento o solo per alcune di esse (sulla base dei singoli casi); i medicinali biosimilari sono prodotti secondo le specifiche disposizioni della legislazione comunitaria, che include standard ben definiti ed elevati di qualità, sicurezza ed efficacia; lo sviluppo e il processo produttivo dei biosimilari sono più complessi e costosi rispetto ai medicinali generici ottenuti per sintesi chimica; gli standard previsti dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF) dell'Unione Europea si applicano alla produzione dei medicinali biosimilari come a quella di qualsiasi altro medicinale biologico; la conformità alle linee guida NBF dell'Unione Europea è verificata nel corso di ispezioni di routine effettuate dalle Autorità regolatorie nazionali competenti dei Paesi dell'Unione Europea.

Oltre alla partecipazione a tavoli tecnici, gruppi di lavoro e programmi di informazione e formazione degli operatori sanitari, l'Agenzia ha fornito il suo contributo anche con la pubblicazione nel 2013 dell'articolo “Biosimilars: the paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity” sulla rivista *Expert Opinion on Biological Therapy*³². L'articolo evidenzia che l'utilizzo dei farmaci biotecnologici è in aumento, con conseguenti spese crescenti per i Servizi Sanitari Nazionali (SSN) e che seppure i biosimilari costituiscano opportunità per migliorare l'accesso alle cure, tuttavia, l'opinione pubblica può nutrire il sospetto di ricevere farmaci di bassa qualità unicamente ai fini del risparmio economico.

L'articolo sottolinea che nessun farmaco con un grado inferiore di qualità farmaceutica rispetto alle alternative esistenti può essere autorizzato in ragione di un prezzo inferiore e che i biosimilari possono essere autorizzati solo se la loro qualità è dello stesso livello di quella del farmaco originatore. Viene chiarito, inoltre, che rispetto all'identità chimica tra i biosimilari e gli originatori qualsiasi differenza negli attributi di qualità deve essere giustificata e si deve dimostrare che non produca alcun impatto sulla sicurezza e l'efficacia del biosimilare, in base ai risultati di test e indagini scientifiche che includano studi non clinici e/o clinici pre-autorizzativi. Il profilo di sicurezza del biosimilare potrebbe essere diverso dall'*originator*, o cambiare nel tempo per lo stesso prodotto, di riferimento o biosimilare. In ragione di tali aspetti pertanto sussistono ancora delle riserve che limitano l'uso diffuso dei biosimilari. Queste possono tuttavia considerarsi superabili grazie a un'opera di informazione sulle principali problematiche di tipo biologico relative ai farmaci *biotech* e grazie al continuo aggiornamento delle norme stabilite dalle Autorità regolatorie per valutare la biosimilarità e per monitorare la sicurezza *post-marketing*.

³² Autori: Pani L., Montilla S., Pimpinella G., Bertini Malgarini R.

2.7.g La nomenclatura dei farmaci biosimilari

Un aspetto molto dibattuto e controverso a livello internazionale, su cui tutti gli addetti ai lavori (Istituzioni sanitarie, Agenzie regolatorie, Aziende farmaceutiche, Associazioni dei pazienti) si stanno da tempo confrontando, è rappresentato dalla nomenclatura dei farmaci biosimilari, cui qui si fa solo un accesso richiamando le iniziative intraprese in tal senso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dall'FDA.

L'OMS che già si occupa della denominazione dei farmaci generici secondo l'*International Non-proprietary Name* (INN), accogliendo le istanze di alcuni esponenti del mondo regolatorio che lamentano criticità in merito al tema (specialmente nelle differenze di approccio tra un Paese e l'altro), ha formulato una proposta per arrivare a una nuova nomenclatura per questa categoria di medicinali.

La proposta è finalizzata alla realizzazione di un codice di identificazione univoco, chiamato *Biological Qualifier* (BQ) da applicare a tutti i farmaci biologici, compresi i medicinali biosimilari. Il codice BQ, che consisterebbe in un suffisso di quattro lettere, secondo gli sviluppatori del modello garantirebbe sufficiente flessibilità per il prossimo futuro permettendo 160.000 combinazioni delle quattro lettere. Un database appositamente creato conterebbe tutti i codici emessi. Secondo l'OMS, l'applicazione del BQ porrebbe fine al diverso sistema di denominazione adottato dalle diverse giurisdizioni. Un farmaco biologico, infatti, può essere denominato in maniera diversa a seconda del Paese in cui è registrato. L'EMA, l'FDA la TGA (*Therapeutic Goods Administration*) esprimeranno al riguardo un parere definitivo nei prossimi mesi.

Negli Stati Uniti, intanto, l'FDA, lo scorso settembre, ha reso disponibile una bozza di linee guida destinata alle aziende per la denominazione dei farmaci biologici, secondo cui è necessario che questi ultimi riportino un nome non proprietario contenente un suffisso composto da quattro lettere minuscole e designato dall'Agenzia, essenziale per individuare chiaramente i prodotti e di conseguenza per migliorare la farmacovigilanza.

La proposta dell'FDA prevede che i prodotti biologici originatori e i corrispettivi biosimilari condividano il nome del farmaco di base, seguito da un unico suffisso composto di quattro lettere senza significato e, quindi, che anche i farmaci originatori contengano un suffisso, sebbene diverso da quello dei biosimilari. Al tempo stesso, l'Agenzia sta valutando i commenti sulla possibilità che debba essere richiesto un suffisso diverso per i prodotti considerati intercambiabili con la versione di riferimento.

L'attuale bozza di linee guida – ha specificato l'FDA – è stata progettata anche per impedire la sostituzione accidentale di prodotti non intercambiabili e per rendere più agevole il controllo e il monitoraggio del loro uso una volta immessi in commercio. L'FDA sta anche considerando quale sia l'approccio migliore rispetto ai prodotti biologici precedentemente approvati, che

hanno nomi non proprietari senza un suffisso. Per questo motivo, sta lavorando a una proposta di legge per designare i nomi non proprietari che contengano un suffisso per i sei prodotti biologici precedentemente autorizzati.

Da questi esempi si evince chiaramente quale sia la delicatezza della questione della nomenclatura dei biosimilari. La denominazione di questi prodotti costituisce una questione chiave per garantirne un uso sicuro e favorirne l'accettazione.

3. Il futuro delle terapie, le terapie del futuro

Dalla terapia genica all'editing genetico, dai farmaci stampati in 3D direttamente dal paziente allo sviluppo dell'immunoterapia, il campo della farmaceutica assomiglia sempre di più a un vero e proprio crocevia dell'innovazione scientifica e tecnologica. Un'onda prepotente e potenzialmente inarrestabile di fronte alla quale il regolatore deve mantenere un approccio scientifico, analizzare, stabilire regole e procedure e infine valutare. È questa la grande sfida dell'innovatività, elaborare strumenti in grado di coglierne l'essenza e di poterla misurare. Per distinguere, nel mare magnum di tutto ciò che viene etichettato come "innovativo", quegli elementi che apportano reali benefici ai pazienti e alla scienza medica.

3.1 Editing genetico e "taglia e incolla molecolare": nuove speranze di cura?

3.2 Biofarmaceutica all'avanguardia tecnologica e commerciale del settore farmaceutico

3.2.a Prodotti biofarmaceutici. Le approvazioni in Europa e negli Stati Uniti dal 2010 al 2014

3.2.b E in Italia?

3.3 Dal DNA artificiale nuove speranze per la Scienza, anche regolatoria

3.1 Editing genetico e “taglia e incolla molecolare”: nuove speranze di cura?

Quando circa quindici anni fa fu annunciato al mondo il sequenziamento dell'intero genoma umano, enormi aspettative furono riposte nelle potenziali applicazioni in medicina delle nuove conoscenze e, in particolare, nel possibile incremento delle capacità predittive, diagnostiche e terapeutiche della genetica medica.

Nonostante qualche previsione forse affrettata, eccessivamente ottimistica e alcuni passi falsi, gli studi recenti sembrano promettere una svolta nell'approccio a diverse patologie. Nella maggior parte dei casi questi studi stanno ancora affrontando le prime fasi della sperimentazione, ma già dal 2015 per alcuni di loro sono stati effettuati i primi test sull'uomo³³. Le sperimentazioni cliniche di terapia genica eseguite finora hanno per lo più riguardato le neoplasie, le malattie cardiovascolari e le malattie ereditarie monogeniche. La terapia genica promette invece di trovare applicazione anche nelle malattie infettive, infiammatorie, autoimmuni e neurodegenerative. Quasi tutte le maggiori aziende farmaceutiche hanno annunciato l'avvio di sperimentazioni di terapia genica e forse i rimbalzi azionari di alcune di esse sul mercato NASDAQ negli ultimi mesi riflettono il crescente interesse degli investitori nel settore.

Le principali tecniche adottate finora dai ricercatori hanno sfruttato l'inserimento nel DNA di un gene funzionante o la modifica di un gene difettoso già presente, per cui le patologie che hanno maggiore probabilità di cura sono quelle causate da una singola mutazione (e non sono poche). La correzione del gene può avvenire ex vivo, quando un gruppo di cellule malate viene estratto dal paziente e trattato in vitro prima di essere re-infuso, o in vivo, mediante correzioni effettuate utilizzando appositi vettori.

Una strategia che sembra promettente è l'editing mirato del genoma mediante nucleasi artificiali. Questo concetto fu introdotto nel 1990, quando vennero progettati enzimi artificiali che tagliano il DNA, noti come *Zinc Fingers Nucleases* (ZFN). Le ZFN si legano a una specifica sezione di DNA e creano un'interruzione a entrambe le estremità, il cosiddetto “taglia e incolla molecolare”. A quel punto può essere inserita una specifica sequenza di DNA prodotta in laboratorio. Le cellule leggeranno nuovamente la sequenza, partendo però dalle basi complementari corrette, fornite dall'esterno, fino a ripristinare la versione sana e funzionante del gene. L'anemia falciforme si è dimostrata un candidato ideale per la ricerca in questo campo³⁴: è causata da una mutazione di un aminoacido in un sito specifico del gene della catena β dell'emoglobina. Il risultato è la produzione di proteine di emoglobina anomale che fanno curvare

³³ Segnaliamo a titolo di esempio alcuni articoli su sperimentazioni cliniche sull'uomo nell'ambito della terapia genica: <http://pharmastar.it/index.html?cat=6&id=19566>; http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=31016; <http://www.huntingtonsociety.ca/human-trials-begin-on-gene-therapy-for-huntington-disease>.

³⁴ Gammon K. “Gene therapy: Editorial control”, *Nature* 515, S11-S13, 13 novembre 2014.

i globuli rossi dando loro la tipica forma di falce. Le cellule ricurve divengono appiccicose, aderiscono le une alle altre e bloccano i vasi sanguigni, impedendo il passaggio del sangue ossigenato.

La terapia genica è stata utilizzata con successo in alcuni pazienti con disturbi del sistema immunitario e la malattia a cellule falciformi è tra i prossimi obiettivi dei ricercatori. Il più avanzato di questi progetti è ormai alle soglie della sperimentazione clinica e altri ne seguiranno a breve. Gli approcci in fase di sviluppo per il trattamento dell'anemia falciforme sono di entrambi i tipi sopra descritti. La terapia genica convenzionale, detta anche "aggiunta del gene" e l'editing genetico. In entrambi gli approcci, il DNA modificato determina la formazione di una normale proteina funzionante.

Nell'anemia falciforme, le uniche cellule che necessitano di modifiche del DNA sono quelle staminali ematopoietiche che si trovano nel midollo osseo. Esse formano continuamente nuovi globuli rossi per rimpiazzare quelli persi. Secondo George Daley, direttore dello Stem Cell Transplantation Program presso il Boston Children's Hospital nel Massachusetts, «riprogrammandone anche solo una piccola parte si creeranno globuli rossi perfettamente formati sufficienti per eliminare i sintomi della malattia».

Si tratta di approcci promettenti, anche se diverse questioni dovranno essere affrontate prima dell'applicazione nell'uomo: assicurarsi, ad esempio, che le terapie colpiscano con precisione i loro obiettivi e non provochino danni irreparabili alle cellule o introducano informazioni genetiche supplementari che potrebbero causare gravi effetti come il cancro.

L'aggiunta di geni sta per diventare la prima terapia genica testata negli esseri umani per l'anemia falciforme. Al Centro di ricerca di medicina rigenerativa e cellule staminali dell'Università della California, il medico molecolare Donald Kohn sta sviluppando protocolli per una sperimentazione clinica di questa tecnica, che ha iniziato l'arruolamento dei pazienti già dalla fine del 2014³⁵.

I ricercatori preleveranno il midollo osseo dall'anca di pazienti con anemia falciforme e ne estrarranno le cellule staminali ematopoietiche. Utilizzando un vettore virale, inseriranno un nuovo gene dell'emoglobina funzionante nel DNA delle cellule; il vecchio gene, ancora presente, sarà silenziato poiché il nuovo prenderà il sopravvento. Le cellule modificate saranno poi re-infuse nel flusso sanguigno del paziente e migreranno nel midollo osseo, dove potranno fornire una fonte continua di globuli rossi sani.

Kohn sostiene che questo approccio ha il potenziale di curare l'anemia falciforme e con effetti collaterali nettamente inferiori rispetto al trapianto di midollo osseo. Ha testato la tecnica iniettando cellule staminali ematopoietiche umane modificate in topi e ha scoperto che due o tre mesi più tardi le cellule falciformi erano del tutto scomparse. «Il fattore limitante nei topi, –

³⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247843?term=Stem+Cell+Gene+Therapy+for+Sickle+Cell+Disease&rank=1>.

secondo Kohn – è che possono sostenere innesti umani solo per un certo lasso di tempo. Negli esseri umani, la correzione dovrebbe durare tutta la vita, almeno per 50-70 anni»³⁶. Una delle sfide nel trattamento dell'anemia falciforme con la terapia genica è la necessità di estrarre il midollo osseo per recuperare cellule staminali ematopoietiche. Nella maggior parte delle altre malattie ai pazienti possono essere somministrati farmaci che ne favoriscono il passaggio dal midollo al sangue, dove possono essere facilmente prelevate. Nei pazienti con anemia falciforme invece tali farmaci possono scatenare una crisi falciforme, un episodio molto doloroso, durante il quale cellule danneggiate si assemblano e bloccano i vasi sanguigni; la crisi può essere accompagnata da anemia, dolore toracico, difficoltà respiratorie, trombosi della milza, del fegato e rischi di ictus. Pertanto i ricercatori devono prelevare il midollo osseo, un'operazione lenta e difficile che tra l'altro limita il numero di cellule che possono essere raccolte in una volta. Secondo Kohn non è ancora certo se questo approccio fornirà un numero di cellule staminali ematopoietiche sufficiente per la riprogrammazione. E, come per le altre procedure di trapianto di midollo osseo, il paziente avrà ancora bisogno di sottoporsi a chemioterapia per uccidere le rimanenti cellule del midollo in modo da permettere a quelle geneticamente modificate di sopravvivere una volta reintrodotte nell'organismo. Parallelamente a questo approccio Kohn sta esplorando l'uso di ZFN per modificare i geni falciformi. Ha già dimostrato che circa il 7% delle cellule ematopoietiche può essere riparato in coltura utilizzando questa tecnica e un vettore virale. Poiché le cellule riparate continuano a replicarsi, anche questa piccola percentuale potrebbe essere in grado di produrre una quantità sufficiente di globuli rossi funzionanti. Kohn afferma che i pazienti hanno mostrato miglioramenti importanti quando appena il 10-20% delle cellule del loro donatore è stato infuso con successo e ha iniziato a produrre nuove cellule sane.

Il vantaggio dell'editing genico rispetto all'aggiunta di gene è che fornisce una correzione reale.

Le ZFN sono però costose e difficili da programmare. Nel 2010, è stata sviluppata una proteina che modifica il gene chiamata TALEN (attivatore della nucleasi dell'effettore della trascrizione), che utilizza un meccanismo simile alle ZFN ma è più economica e più facile da lavorare. È stata subito adottata per l'utilizzo nell'anemia falciforme.

Presso il Salk Institute for Biological Studies, a La Jolla, in California, il biologo di cellule staminali Juan Carlos Izpisua Belmonte utilizza i TALEN con vettori virali chiamati HDAdV (vettori adenovirali dipendenti da helper) per correggere la mutazione falciforme. Invece di cellule staminali ematopoietiche prelevate da midollo osseo, il team di Izpisua Belmonte raccoglie cellule facili da ottenere, come le cellule del sangue, della pelle o dell'adipe e le trasforma in cellule staminali pluripotenti indotte (iPS), che possono essere poi convertite in qualsiasi tipo di cellula. I ricercatori correggono il difetto genetico dell'emoglobina in vitro utilizzando l'editing

³⁶ Romero, Z. et al. "β-globin gene transfer to human bone marrow for sickle cell disease", *J. Clin. Invest.*, 123, 3317-3330 (2013).

del gene, quindi differenziano le cellule iPS riparate nelle cellule staminali del sangue. A questo punto, le cellule riparate potrebbero semplicemente essere infuse nel sangue del paziente, dove si farebbero strada all'interno del midollo osseo e inizierebbero a produrre cellule ematopoietiche sane. Ma Izpisua Belmonte sta anche lavorando a una cura che possa agire all'interno dell'organismo del paziente. Il suo team sta combinando i TALEN con il vettore virale HDAdV, per aumentare il tasso di successo dell'editing genico, e sta progettando un piano per gestire il vettore ibrido direttamente nel midollo osseo. Sebbene ogni infusione possa correggere solo l'1% delle cellule, dieci infusioni nel corso di diversi mesi – un numero che Izpisua Belmonte e il suo collega Mo Li ritengono realizzabile in termini di tempo e di costi – potrebbero alleviare i sintomi dell'anemia falciforme. «A poco a poco, riusciremo a correggere la malattia in vivo»³⁷ dice Izpisua Belmonte. Finora, questa tecnica a “vettore ibrido” ha mostrato un'efficacia promettente in cellule staminali del sangue del cordone ombelicale.

Gli strumenti più recenti a disposizione della tecnica dell'editing genetico sono i CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), ovvero brevi ripetizioni palindromiche interspaziate regolarmente raggruppate³⁸. Infatti, mentre ZFN e TALEN utilizzano una proteina che si attacca a una sezione specifica di DNA, i CRISPR usano un “RNA guida”, molto più facile da programmare rispetto alle proteine TALEN e ZFN e inoltre meno costoso e più efficiente. I CRISPR, che consentono di eseguire più manipolazioni genetiche per volta, lavorano in combinazione con la nucleasi Cas9 (CRISPR-Cas9): il CRISPR si attacca al gene bersaglio, la nucleasi Cas9 taglia entrambi i filamenti del DNA, disattivando il gene. L'approccio ha meno di due anni, ma molti ricercatori lo stanno sviluppando contemporaneamente ad altre tecniche in vitro. Una recente sperimentazione è stata condotta con successo su topi da laboratorio adulti, per curare la tiremia ereditaria di tipo I, una patologia epatica. I vantaggi di CRISPR sulle tecnologie disponibili sono evidenti. Rispetto alla terapia genica tradizionale, che prevede l'aggiunta di una copia funzionante del gene, i CRISPR consentono di correggere più a fondo il difetto genetico agendo direttamente sulla mutazione e non lasciando traccia del gene alterato. Il nuovo gene, trovandosi nella sua posizione naturale all'interno del genoma, sarà quindi soggetto ai controlli fisiologici della cellula.

Ci sono ostacoli di sicurezza da superare prima che l'editing genico possa essere applicato negli esseri umani, soprattutto perché comporta una modifica permanente nel genoma. La questione più spinosa è l'attività *off-target*: perché la tecnologia possa andare avanti, i ricercatori hanno bisogno di comprendere meglio gli effetti di un suo possibile impiego “fuori bersaglio”. Gang Bao, ingegnere biomedico presso il Georgia Institute of Technology di Atlanta,

³⁷ Gammon K. “Gene therapy: Editorial control”, *Nature* 515, S11-S13, 13 novembre 2014.

³⁸ Scoperto nel 1987 come difesa immunitaria utilizzata dai batteri contro l'invasione dei virus, il suo potenziale di modifica è stato realizzato solo nel 2012-2013, quando alcuni scienziati hanno rivelato che può essere combinato con una proteina chiamata Cas9 e utilizzato per modificare il genoma umano.

sta sviluppando strategie di editing genico per l'anemia falciforme prestando particolare attenzione alla sfida di limitare tali effetti: tagli errati in un gene che causa il cancro potrebbero infatti potenzialmente innescare la crescita del tumore e anche un tasso di attività fuori bersaglio al di sotto dell'1% sarebbe in grado di produrre seri rischi per la salute. A tal fine, il team di Bao ha creato un *software* per prevedere dove potrebbero verificarsi gli effetti fuori bersaglio per le diverse tecniche di editing del gene. Il *software* prevede 114 siti *off-target* potenziali nell'intero genoma per il sistema CRISPR-Cas9 e gli esperimenti ne hanno confermati 15 dal sequenziamento del DNA tagliato.

Il gruppo di ricerca di Izpisua Belmonte sta inoltre esaminando il tasso di mutazioni indesiderate causate da tecniche di editing del gene. Ha creato linee di cellule iPS e poi curato la metà delle cellule usando HDAdV e TALEN, ma ha lasciato immutata l'altra metà. Le cellule modificate non avevano più mutazioni rispetto a quelle non modificate, indicando che – in contrasto con le scoperte di Bao sui CRISPR – l'uso di TALEN non sembra rendere le cellule meno sicure. Anche se il test nell'uomo è ancora lontano, questi risultati rendono i ricercatori ottimisti sulle potenzialità dell'editing genico.

L'altra grande sfida per i ricercatori di terapia genica è garantire che le cellule staminali modificate sopravvivano e generino globuli rossi sani, dopo il loro reinserimento nel midollo osseo. Le cellule modificate spesso muoiono per via dello stress accumulato durante la terapia. I ricercatori potrebbero essere in grado di migliorare il tasso di sopravvivenza cellulare fornendo contemporaneamente altri tipi di cellule, ma anche la velocità di editing genico sembra essere importante: maggiore è la durata della coltivazione in vitro, minori sono le loro probabilità di sopravvivenza. Sulla base della ricerca condotta finora, Bao considera i CRISPR il metodo migliore per tagliare il DNA, ma anche il più a rischio di attività fuori bersaglio. I TALEN sono meno efficaci dei CRISPR, ma sembra abbiano effetti *off-target* inferiori. Il tasso di attività fuori bersaglio varia a seconda del tipo di cellule e nucleasi utilizzate. Kohn ha confrontato ZFN, TALEN e CRISPR e ha concluso che tutti e tre hanno un potenziale terapeutico per i pazienti con anemia falciforme. Adesso la sfida è indirizzarle alla cellula bersaglio e riparare accuratamente il gene dopo l'interruzione.

Perché la terapia genica per l'anemia falciforme diventi realtà, i dati devono essere ordinati su larga scala. Intervenire sui geni può produrre risultati straordinari o devastanti, e la differenza tra i due esiti spesso si trova in un solo acido nucleico di un singolo gene. Ciò pone grandi responsabilità su ogni ricercatore, ma il potenziale enorme della terapia genica giustifica una simile delicata presa in carico.

L'editing genico promette risultati importanti anche per la cura dell'HIV³⁹. Il primo caso di terapia HIV era già, in sostanza, una forma di terapia genica. Nel 2007 una coraggiosa paziente

³⁹ Durand C.M, Siciliano R.F. "Dual zinc-finger nucleases block HIV infection", *Immunobiology*, January 2, 2014; Blood: 123 (1).

fu curata sia per la leucemia mieloide acuta che per l'infezione da HIV con un trapianto di midollo osseo da un donatore che era omozigote per la delezione del gene CCR5, il principale co-recettore cellulare utilizzato dal virus HIV per infettare le cellule T CD4. Con il trapianto, la paziente ricevette un sistema immunitario che era impenetrabile alla variante più comune dell'HIV che utilizza il gene CCR5 per entrare nelle cellule, il virus R5-tropico.

Questo caso generò un enorme interesse negli approcci di terapia genica per la cura dell'HIV, che impediscono l'espressione di CCR5. Uno dei metodi più promettenti per raggiungere questo obiettivo è l'uso di ZFN, nucleasi ingegnerizzate che colpiscono e tagliano sequenze specifiche di DNA cellulare mediante un sistema di consegna con vettore adenovirale.

Alcuni ceppi di HIV evoluti utilizzano però un co-recettore cellulare diverso, CXCR4. Questi virus X4-tropici si trasmettono raramente ma si sviluppano all'interno di un individuo infetto nel corso del tempo e sono associati a una prognosi peggiore e a una rapida progressione della malattia.

Si teme che l'uso di ZFN che inattivano il CCR5 (ZFN R5) porti alla selezione di ceppi di HIV X4-tropico. In tal caso, le ZFN R5 non potrebbero essere utilizzate in individui con tropismo duplice/misto, circa la metà dei malati di AIDS. ZFN specifiche per il CXCR4 (ZFN X4) sono state sviluppate ma non era precedentemente chiaro se potessero essere utilizzate con successo in combinazione con le ZFN R5. Proteggere una cellula sia dal virus R5 che dal virus X4 richiederebbe la modifica simultanea di 4 alleli. In un recente studio, pubblicato su *Blood*⁴⁰, Didigu e colleghi forniscono prove convincenti che il trattamento con ZFN duali raggiunga lo scopo, distruggendo insieme il CCR5 e il CXCR4 all'interno della stessa cellula. Gli effetti funzionali del trattamento con ZFN duali sono stati ulteriormente indagati, con esito positivo, in un modello di topo umanizzato infettato con HIV.

Un approccio di terapia genica che include l'uso di una ZFN R5 è risultato sicuro e tollerabile in uno studio clinico di fase 2, ma non è stato efficace nel ridurre i livelli plasmatici del virus HIV. Un aspetto problematico è stato l'attecchimento basso e solo transitorio delle cellule geneticamente modificate. Il superamento di questo limite sembra tuttavia probabile grazie ai costanti avanzamenti della tecnologia. Una questione più complessa è che sembra necessaria una replicazione incontrollata dell'HIV per selezionare cellule geneticamente modificate. Interrompere la terapia antiretrovirale in individui infettati dall'HIV può essere difficile da giustificare data la crescente evidenza che i ritardi e le interruzioni nella terapia portano a complicanze cliniche.

Infine, recenti scoperte suggeriscono che la terapia genica potrebbe non essere necessaria per curare l'HIV nel contesto del trapianto di cellule staminali allogeniche. Mantenere la terapia antiretrovirale durante il trapianto potrebbe essere sufficiente per proteggere le cellule

⁴⁰ "Simultaneous zinc-finger nuclease editing of the HIV coreceptors *ccr5* and *cxcr4* protects CD4+T cells from HIV-1 infection", <http://www.bloodjournal.org/content/123/1/61>.

donatrici dal contrarre l'HIV. Parallelamente, le cellule ematopoietiche del donatore dovrebbero sostituire tutte le cellule ospiti ematopoietiche nel tempo a causa dell'effetto allogenico o "trapianto contro l'ospite" (*graft-versus-host*), che dovrebbe eradicare in modo non specifico i serbatoi virali.

Evidenze a supporto di queste ipotesi sono state fornite da Henrich e colleghi⁴¹, che hanno identificato 2 individui affetti da HIV che avevano ricevuto trapianti di cellule staminali allogeniche CCR5 *wild-type*, pur mantenendo la terapia antiretrovirale. Diversi anni dopo il trapianto, i ricercatori non hanno rilevato l'HIV nel plasma o nelle cellule periferiche del sangue. Di recente, la terapia antiretrovirale è stata accuratamente interrotta in questi individui, senza rimbalzo di viremia HIV. Un follow-up a lungo termine sarà necessario per determinare se si tratta di effettiva guarigione. È comunque evidente che il campo della ricerca nella cura dell'HIV come per le altre patologie oggetto di studio è in rapida evoluzione e saranno probabilmente necessarie strategie innovative con approcci multipli.

In uno studio pubblicato sulla rivista *Cell Stem Cell*⁴², un team di ricercatori di Harvard – guidato da Derrick Rossi e Chad Cowan – ha utilizzato la tecnica CRISPR-Cas9 per modificare i geni rilevanti ai fini della lotta all'HIV, partendo proprio da cellule provenienti dal paziente stesso: le cellule T, le cellule staminali ematopoietiche e le cellule progenitrici (HSPC), che costituiscono essenzialmente le basi del sistema immunitario.

La modifica viene realizzata attraverso la rimozione della principale "porta d'accesso" sfruttata dal virus HIV per infiltrarsi nelle cellule ospiti, ossia il recettore CCR5. L'utilizzo di guide di un singolo RNA – riferiscono gli autori dello studio – ha portato a una mutagenesi altamente efficiente nelle HSPC ma non nelle cellule T. Un approccio a doppia guida ha invece migliorato l'efficacia nella delezione del gene in entrambi i tipi di cellule. Le HSPC che avevano subito l'editing del genoma con CRISPR-Cas9 hanno mantenuto un potenziale per generare linee cellulari multiple. I ricercatori hanno esaminato le mutazioni *on* e *off-target* previste e hanno osservato bassi livelli di mutagenesi fuori bersaglio in un solo sito. Questi risultati, secondo gli Autori, dimostrerebbero che la tecnologia che utilizza CRISPR-Cas9 può produrre un'efficace ablazione di geni nelle cellule HSPC minimizzando la mutagenesi fuori bersaglio. Un risultato che potrebbe trovare ampia applicazione nelle terapie cellulari ematopoietiche, sebbene occorranza ancora almeno cinque anni per la sperimentazione nell'uomo.

Il proliferare di studi in cui si sperimentano correzioni geniche in grado di incidere su diverse patologie ripristinando sequenze corrette e silenziando geni alterati o nocivi, come abbiamo

⁴¹ "Long-Term Reduction in Peripheral Blood HIV Type 1 Reservoirs Following Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation", <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3636784/>.

⁴² "Efficient Ablation of Genes in Human Hematopoietic Stem and Effector Cells using CRISPR/Cas9", <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193459091400455X>.



riferito per i casi dell'anemia falciforme e dell'HIV, lascia ampio margine a orizzonti di cura sempre più ambiziosi, dagli indubbi risvolti etici oltre che economici.

Si pensi, ad esempio, alle strategie mirate a combattere le cause dell'invecchiamento. Attraverso la terapia genica e la creazione di nuovi enzimi si potrebbe intervenire sui meccanismi naturali di riparazione cellulare. Più avanti nel tempo, si potrà ricorrere a tecnologie futuriste come i *nanobots*⁴³, minuscoli congegni che, agendo in modo simile ai nostri ribosomi, sarebbero in grado di monitorare il flusso sanguigno eliminando le cellule tumorali e riparando i danni del processo di invecchiamento a livello molecolare e cellulare.

I prossimi anni di ricerca in questo campo ci diranno fino a che punto le scienze integrate applicate alla medicina saranno in grado di incidere sugli stati fisiologici e patologici, rivoluzionando non solo il concetto di terapia ma persino il modo di intendere la salute e la malattia e, in ultima analisi, il significato stesso di "natura umana". Per questa rivoluzione non basterà però semplicemente riferirsi a tecnologie abilitanti per quanto sofisticate possano essere, quanto, piuttosto, indagare con attenzione sino a che punto potranno spingersi i limiti della nostra intrinseca capacità di modificare il mondo.

⁴³ Michio Kaku. *Il futuro della Mente. L'avventura della scienza per capire, migliorare e potenziare il nostro cervello*, 2014.

3.2 Biofarmaceutica all'avanguardia tecnologica e commerciale del settore farmaceutico

Il tema dei biosimilari è uno dei più controversi in ambito biofarmaceutico e particolarmente sentito dalle agenzie del farmaco mondiali che stanno cercando di metterne a norma i processi regolatori attraverso l'emanazione di linee guida, documenti di indirizzo e posizioni ufficiali. È quanto ha fatto l'AIFA con il suo Position Paper sui biosimilari⁴⁴, aperto in due momenti successivi alla consultazione pubblica delle parti interessate, e quanto realizzato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) che ha elaborato e aggiorna costantemente una serie di linee guida scientifiche⁴⁵, generali e per specifico prodotto, su questi nuovi medicinali altamente innovativi. Anche la statunitense *Food And Drug Administration* (FDA) ha recentemente reso disponibile una guida ai farmaci biologici ("Purple Book"⁴⁶) che include i biosimilari e i prodotti biologici intercambiabili. La legislazione nordamericana ha introdotto la definizione di intercambiabilità con l'*originator* già al momento dell'autorizzazione, a differenza di quanto avviene in Europa, dove tali decisioni sono di competenza dei singoli Stati membri. Risale a marzo 2015 la prima autorizzazione negli Stati Uniti di un medicinale biosimilare, filgrastim-sndz⁴⁷, approvato per le stesse indicazioni del prodotto di riferimento. Al Centro per la Valutazione e la Ricerca sui Farmaci dell'FDA sono state presentate almeno 17 nuove domande di sperimentazione per programmi di sviluppo di biosimilari, di cui ben 10 nel 2013. Va invece sottolineato che a livello internazionale l'Italia è stata tra le prime nazioni a dotarsi di un articolato corpus normativo e di regole di funzionamento in tema di valutazione e di accesso ai farmaci innovativi. In particolare, la definizione d'innovatività, la sua valutazione e il conferimento dell'attributo di medicinale innovativo sono procedure di competenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco e delle sue Commissioni tecnico-consultive (come previsto dalla legge 222/2007 art. 5, comma 2, lettera a) che, anche grazie a strumenti quali l'algoritmo per l'innovazione terapeutica, possono individuare criteri oggettivi e trasparenti in base ai quali consentire l'accesso a questi prodotti e negoziarne il giusto costo. Quello della sostenibilità del sistema sanitario, alla luce dell'ingresso di sempre più medicinali innovativi, è infatti un tema molto delicato che si bilancia tra il giusto riconoscimento alle aziende degli ingenti investimenti sostenuti e il diritto di accesso alla cura uniforme ed equo cui è ispirato il SSN italiano.

Occorrono, infatti, circa 7-8 anni perché un biosimilare approdi sul mercato, per un costo che va da 100 a 250 milioni di dollari, probabilmente di più nel caso degli anticorpi monoclonali.

Gary Walsh, del Dipartimento di Scienze Chimiche e Ambientali dell'Università di Limerick, in

⁴⁴ http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf.

⁴⁵ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WCOb01ac058002958c.

⁴⁶ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/16370/>.

⁴⁷ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm436648.htm>.

Irlanda, ha preso in esame il mercato biofarmaceutico europeo e statunitense nel periodo gennaio 2010-luglio 2014 e ha pubblicato i dati della sua analisi in un articolo su *Nature Biotechnology*⁴⁸. In Europa – scrive il ricercatore irlandese – sono stati approvati, alla data riferimento dell'analisi, 11 diversi principi attivi biosimilari: due somatropine (ormoni della crescita umana, hGH), due eritropoietine (EPO), quattro filgrastim (G-CSF), due follitropine alfa (ormoni follicolo-stimolanti, FSHs) e, più di recente, un anticorpo. Previo accordo industriale, molti di questi farmaci sono stati registrati con due o più nomi commerciali, ottenendo un totale di 19 prodotti, ciascuno con una propria autorizzazione. Numeri che sul totale dei prodotti biosimilari attualmente commercializzati a livello globale (in tutto 44 medicinali) attestano l'Europa come il mercato maggiore, seguito da Stati Uniti e Giappone⁴⁹.

A luglio 2014 l'Agenzia Europea dei Medicinali aveva approvato cinque domande di autorizzazione di biosimilari, relativi a quattro diversi principi attivi. Di rilievo le approvazioni del primo biosimilare a base di FSH e dei primi anticorpi monoclonali biosimilari di *Remicade* (infliximab), *Inflectra* e *Remsima* (anti-TNF- α), rispettivamente di Hospira e Celltrion e non da ultimo l'approvazione della Commissione Europea del primo prodotto di terapia avanzata che sfrutta cellule staminali autologhe per la cura delle lesioni della cornea dovute a ustioni, farmaco di totale paternità e produzione italiana.

L'esperienza europea, – scrive l'Autore – dovrebbe mitigare le aspettative commerciali in mercati come quelli degli Stati Uniti e del Giappone. Dopo una raffica iniziale, dal 2006 al 2008, il tasso di approvazione UE ha subito infatti un evidente rallentamento. Da gennaio 2010 a luglio 2014 l'EMA ne ha approvato uno nel 2010, due nel 2013 e uno nel 2014. La penetrazione iniziale è stata lenta e le vendite totali modeste, anche se i dati recenti suggeriscono che nel 2013 il totale delle vendite sui principali mercati UE si è attestato intorno a 360 milioni di dollari, con vendite globali superiori ai 676 milioni di dollari, lo 0,4% del mercato biologico complessivo. Il periodo di indagine ha anche assistito a due ritiri di biosimilari, *Filgrastim Ratiopharm* e *Valtropin*, entrambi per motivi commerciali, anche se nessuno era stato attivamente immesso nel mercato nell'UE dopo l'approvazione iniziale.

Un dato positivo è che la penetrazione nel mercato europeo dei biosimilari sembra finalmente aver preso piede. Alla fine del 2012 le versioni biosimilari avevano guadagnato in UE quasi il 41% del mercato del filgrastim e il 19% del mercato dell'EPO a breve durata d'azione, partendo, all'inizio dell'anno, da percentuali rispettivamente del 30% e del 15%. Inoltre, tutti i biosimilari sono penetrati con uno sconto medio del 30% rispetto ai prodotti di riferimento e nessuno ha presentato problemi di sicurezza imprevisti.

Il 2012 è stato invece l'anno dell'approvazione della prima terapia genica in Europa: l'autoriz-

⁴⁸ Welsh G. "Biopharmaceutical benchmarks 2014", *Nature Biotechnology*, 32, 992-1000, ottobre 2014.

⁴⁹ <http://www.prnewswire.com/news-releases/biosimilar-market-growth-to-2021-driven-by-us-europe-and-japan-537998161.html>.

zazione di *Glybera* (alipogene tiparvovec) nel mondo occidentale rappresenta un punto di riferimento storico per i farmaci a base genetica. Il percorso di approvazione del farmaco è stato tutt'altro che semplice. La domanda iniziale di commercializzazione fu presentata a dicembre 2009, e il CHMP dell'EMA esprime parere negativo nel giugno 2011, a causa della mancanza di dati sufficientemente convincenti sull'efficacia a lungo termine. L'azienda presentò ricorso, ma il CHMP confermò in un primo momento la raccomandazione negativa all'approvazione. A seguito di una richiesta della Commissione Europea del gennaio 2012, il CHMP riesaminò poi il parere, in particolare per il caso di una sotto-coorte di pazienti con attacchi di pancreatite gravi o multipli, nonostante le restrizioni dei grassi alimentari, e infine raccomandò la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali per tale coorte, con il contributo fondamentale della rappresentanza Italiana⁵⁰. Considerato che l'approvazione di *Glybera* segna uno spartiacque per la terapia genica, è improbabile – sostiene l'Autore dello studio – preannunciare una valanga di approvazioni di terapia genica nel breve-medio termine. Resta da vedere se il prezzo di milioni di dollari da pagare per il *Glybera* sarà sostenibile, data la contrazione dei budget sanitari. Inoltre, non più di una manciata di prodotti di terapia genica sono in fase avanzata (fase 3) di sperimentazione clinica. Riguardano il tumore della prostata, l'ischemia miocardica e il melanoma maligno.

Anche se sintetizzati chimicamente (non mediante tecnologia del DNA ricombinante), i prodotti antisense sono stati inclusi storicamente nell'alveo della biofarmaceutica. Allo stato attuale, più di una dozzina di tali prodotti ha raggiunto uno stadio avanzato di studi clinici, anche se si è ancora in attesa di una molecola *blockbuster*. Il periodo d'indagine (gennaio 2010-luglio 2014) ha registrato l'approvazione di *Kynamro* (sodio mipomersen), un "oligonucleotide antisense" (un frammento molto corto di DNA destinato a bloccare la produzione di una proteina chiamata apolipoproteina B, attaccandosi al materiale genetico delle cellule responsabili della sua produzione) per l'uso nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

Undici dei 17 anticorpi monoclonali approvati nel periodo di rilevazione contengono un principio attivo nuovo. Di questi, tre sono di particolare rilievo in termini d'innovazione tecnologica. *Kadcyla* (trastuzumab emtansine), approvato per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, e *Adcetris* (brentuximab vedotin), indicato per il linfoma di Hodgkin, sono stati approvati come anticorpi monoclonali coniugati e disponibili in Italia tramite i registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio; *Gazyva* (US)/*Gazyvaro* (EU) (obinutuzumab) è il primo anticorpo glico-ingegnerizzato.

I coniugati anticorpo-farmaco (ADC) non sono di per sé nuovi. *Mylotarg* (gemtuzumab ozogamicin) è stato un prototipo ADC, approvato nel 2000 (anche se ritirato dal mercato un

⁵⁰ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/11644/>.

decennio più tardi a causa di problemi di sicurezza e un po' deludente per efficacia clinica). *Mylotarg* comprendeva una tossina batterica (caliceamicina) coniugata con un anticorpo umanizzato ed era indicato nel trattamento della leucemia mieloide acuta. Negli anni successivi sono stati compiuti notevoli progressi in questo campo, ma le innovazioni tecnologiche nel settore degli anticorpi monoclonali non si sono limitate agli ADC e alla glico-ingegnerizzazione. Pensiamo all'evoluzione dell'ingegneria del dominio Fc (frammento cristallizzabile), allo sviluppo di anticorpi bispecifici, alla tecnologia dei frammenti di anticorpo, così come ai continui sforzi per sviluppare anticorpi policlonali ricombinanti.

Finora sono stati approvati due frammenti Fab (frammento che lega l'antigene): abciximab e ranibizumab e la tendenza è lo sviluppo di frammenti leganti l'antigene sempre più piccoli per agevolarne la penetrazione nei tessuti e nei tumori solidi. Tuttavia, i frammenti soffrono di alcuni potenziali svantaggi, tra cui l'emivita breve. Il loro impatto effettivo resta quindi da valutare.

Anche se i preparati di anticorpi policlonali ricombinanti sono in linea di massima più indietro nello sviluppo, diversi sarebbero i vantaggi rispetto agli anticorpi monoclonali, tra cui la possibilità di indirizzare simultaneamente diversi epitopi sugli stessi o su diversi antigeni, evitando così la comparsa di resistenza nel cancro e di agenti infettivi e riducendo le probabilità che la deriva antigenica renda inefficaci gli anticorpi. I tradizionali preparati policlonali derivati dal sangue sono caratterizzati da eterogeneità e variabilità da lotto a lotto, mentre la produzione policlonale a base ricombinante potrebbe superare tali limiti.

Per quel che riguarda le modalità di somministrazione, Walsh osserva che la via parenterale rimane prevalente, anche se, nel periodo di riferimento, è stato approvato un tipo di insulina per via inalatoria. I percorsi di somministrazione non parenterale sono potenzialmente più comodi e sicuri per il paziente, anche se non incidono radicalmente sul corso dei trattamenti a breve e medio termine. Ogni anno vengono somministrate circa 12 miliardi di iniezioni, e sono oltre 20 milioni le infezioni e più di 100 milioni le reazioni avverse dovute ad applicazioni non corrette. **I tentativi di sviluppare percorsi di somministrazione alternativi per le proteine terapeutiche proseguono e la via orale è considerata particolarmente attraente.**

Sembra probabile che le approvazioni dei prossimi anni continueranno a essere dominate da prodotti a base di anticorpi monoclonali e da molecole di sintesi, con sistemi di espressione e modalità di somministrazione convenzionali – afferma Walsh, ipotizzando gli scenari futuri –. Le proiezioni IMS Health indicano che la quota di prodotti a base biologica continuerà ad aumentare in modo graduale (dal 18% nel 2012 al 20% nel 2017), con una crescita dominata dagli anticorpi monoclonali e dalle insuline. Il cancro e le malattie infettive saranno ancora le patologie più interessate dai nuovi farmaci.

Nonostante la crescente accettazione da parte della comunità scientifica e del mercato, il successo commerciale dei biosimilari – scrive l'Autore – non è ancora garantito. La prossima ondata riguarderà marchi di successo di parecchi miliardi di dollari, buona parte dei quali hanno

perso o perderanno a breve la copertura brevettuale, specie a partire dal 2015. C'è attesa per gli anticorpi monoclonali biosimilari, (73 erano in fase di sviluppo nel 2012 e 9 hanno raggiunto la fase 3), soprattutto dopo la prima approvazione di questo genere in UE. I potenziali risparmi per i sistemi sanitari dovuti a sconti di prezzo per la concorrenza dei biosimilari sarà un forte *driver* commerciale – aggiunge Walsh – specie in regioni come gli Stati Uniti, che rappresentano circa la metà delle vendite biofarmaceutiche globali, e in cui il costo medio giornaliero di un prodotto biologico è di 45 dollari rispetto ai 2 dollari per i farmaci chimici a piccola molecola.

Il progresso costante della ricerca e dell'innovazione nel campo dell'ingegneria anticorpale garantisce che i prodotti a base di anticorpi monoclonali rimarranno, anche nel prossimo futuro, la classe biofarmaceutica più importante. Infatti, la grande gamma d'innovazioni tecnologiche porterà probabilmente a una competizione elevata. Solo il tempo dirà quali tecnologie saranno alla base dell'ondata futura di prodotti innovativi di maggior successo. L'evoluzione nella progettazione e nello sviluppo di coniugati anticorpo-farmaco ha stimolato un rinnovato interesse in questo settore, con oltre 30 prodotti in fase di sviluppo clinico. Supponendo che le performance cliniche siano soddisfacenti, molti potrebbero penetrare sul mercato, così come alcuni promettenti frammenti di anticorpi.

Nel campo della medicina rigenerativa, diversi prodotti a base di cellule completamente differenziate estratte da tessuti hanno già portato alla commercializzazione di condrociti umani autologhi in coltura combinati con collagene purificato di derivazione suina.

Allo stesso modo, diversi tipi di cellule staminali e terapie di derivazione cellulare stanno seguendo un percorso di sviluppo, e almeno sei prodotti stanno raggiungendo la fase 3 della sperimentazione clinica.

Nel complesso – conclude l'Autore – il periodo di rilevazione è stato testimone di alcune tappe importanti, tra cui l'approvazione del primo anticorpo monoclonale biosimilare, del primo prodotto di terapia genica e del primo farmaco biologico di origine vegetale. Il numero di approvazioni e il valore di mercato rimangono interessanti e l'attuale *pipeline* assicura al biofarmaceutico l'avanguardia tecnologica e commerciale dell'intero settore farmaceutico.

3.2.a Prodotti biofarmaceutici. Le approvazioni in Europa e negli Stati Uniti dal 2010 al 2014

Gli anticorpi monoclonali continuano la loro marcia sul mercato, i cosiddetti *bio-better*⁵¹ guadagnano terreno, mentre il tasso di approvazione dei biosimilari registra un significativo rallentamento.

⁵¹ Farmaci biologici derivati da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, tali da far sì che il prodotto biosimilare presenti profili di efficacia e di sicurezza persino superiori rispetto all'originatore.

Dal 2010 al 2014 il tasso di approvazione di prodotti biofarmaceutici negli Stati Uniti e in Unione Europea è rimasto relativamente stabile rispetto ai periodi precedenti. Sono stati approvati 54 farmaci biologici ricombinanti, che hanno portato a 246 il numero totale di questi prodotti nei due mercati. Tuttavia, solo 166 contengono principi attivi diversi. Se consideriamo inoltre che ne sono stati ritirati 34 dopo l'approvazione, il numero di prodotti biofarmaceutici commercializzati negli Stati Uniti e/o in UE è di 212. Il numero di approvazioni annuali oscilla da un minimo di 6 nel 2011 a un massimo di 20 nel 2013.

Dei 54 farmaci biologici approvati, 17 sono anticorpi monoclonali, 9 ormoni, 8 proteine ematiche, 6 enzimi, 4 vaccini, proteine di fusione e fattori stimolanti le colonie di granulociti, 1 interferone e 1 prodotto a base di terapia genica. In termini di indicazioni, le nuove autorizzazioni hanno seguito linee relativamente prevedibili: il cancro è la più comune con nove prodotti, seguito da patologie infiammatorie ed emofilia, malattie metaboliche e diabete, neutropenia e vaccini contro le malattie infettive.

Solo il 59% dei prodotti approvati (32 in tutto) è veramente innovativo: di questi, 30 contengono principi attivi biofarmaceutici diversi, mentre *Eylea* e *Zaltrap* condividono il loro principio attivo (aflibercept), così come *Tresiba* e *Ryzodeg* (insulina degludec); gli altri sono biosimilari, prodotti *me-too* o già stati approvati altrove.

Stati Uniti e Unione Europea hanno registrato un numero simile di autorizzazioni: rispettivamente 39 e 41. Nello stesso periodo, le Autorità regolatorie statunitensi hanno approvato 147 prodotti farmaceutici contenenti nuove entità (bio)molecolari. Questi numeri indicano che i biofarmaci rappresentano circa un quarto (26%) dei nuovi medicinali approvati negli Stati Uniti.

Rispetto ai periodi precedenti, emergono alcune tendenze interessanti, anche se prevedibili – scrive Walsh –. Dopo la prima approvazione di un biofarmaco nel 1982 (*Humulin*, l'insulina umana ricombinante), solo altri 8 farmaci sono stati immessi in commercio in quel decennio. Il numero delle autorizzazioni ha iniziato a crescere notevolmente nel corso degli anni Novanta, con tassi pressoché costanti nei due quinquenni. Nel periodo considerato le approvazioni sono state 54, ma probabilmente si avvicineranno a 60 entro fine anno.

Il dominio generale delle approvazioni di mAb dalla fine degli anni Novanta è proseguito nel secondo decennio del XXI secolo, con la crescente prevalenza di anticorpi monoclonali umani e umanizzati sui chimerici (e in particolare sui murini). Dalla fine degli anni Ottanta, gli anticorpi monoclonali hanno rappresentato poco più del 10% di tutti i prodotti biologici approvati, mentre tra il 2010 e aprile 2014 ne hanno rappresentato quasi il 27%. L'aumento della quota di prodotti approvati a base di mAb è stato costante nel tempo, con un "blip" tra il 1995 e il 1999.

Come probabile effetto della saturazione del mercato rispetto alla domanda, dal 2010 non si sono registrate autorizzazioni di agenti trombolitici non ricombinanti, anticoagulanti, in-

terleuchine o eritropoietine. Inoltre, dopo una raffica iniziale di approvazioni di biosimilari in Unione Europea nel triennio 2006-2008, il tasso di approvazioni è rallentato notevolmente. Al contrario, è cresciuto il numero di approvazioni di *bio-better*. Tra gli esempi, le fusioni di albumina come *Eperzan* (una fusione di GLP-1) e lo sviluppo di proteine a lunga durata d'azione derivate dal polietilenglicole (PEG).

Il mercato dei prodotti biofarmaceutici è in costante aumento. Nel 2013 ha raggiunto un valore complessivo di vendite di 140 miliardi di dollari, superiore al prodotto interno lordo (PIL) di tre quarti delle economie incluse nel database della classifica dei PIL della Banca Mondiale (156 dei 214 Paesi). I dati provenienti da vari rapporti finanziari *La Merie* indicano vendite cumulative che hanno raggiunto nel periodo 2010-2013 quasi mezzo trilione di dollari. Il farmaco singolo più redditizio nel 2013 è stato *Humira* (adalimumab), che ha generato vendite globali di 11 miliardi di dollari, mentre il totale di 37 singoli prodotti biofarmaceutici ha registrato vendite da *blockbuster* (>1 miliardo di dollari). *Humira*, che è anche il biofarmaceutico più venduto nel 2011-2012, ha generato 35 miliardi di dollari di fatturato nel periodo 2010-2013. La top ten delle vendite ha totalizzato 69,8 miliardi di dollari nel 2013, pari al 50% dei ricavi 2013 dei prodotti biofarmaceutici. Gli anticorpi monoclonali rappresentano la classe più redditizia di prodotti singoli. Le vendite totali di mAb (escluse le proteine di fusione del fattore Fc e gli agenti bloccanti, come ad esempio *Enbrel* (etanercept), hanno raggiunto 63 miliardi di dollari lo scorso anno (75,7 miliardi di dollari includendo i prodotti di fusione Fc). Inoltre, gli anticorpi monoclonali sono 6 dei 10 primi prodotti per vendite nel 2013 (sette includendo *Enbrel*).

Per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche, la maggior parte degli anticorpi e simili riguardano condizioni infiammatorie e/o autoimmuni (un fatturato di 41 miliardi di dollari nel 2013, con i farmaci mirati al fattore di necrosi tumorale [TNF], che da soli hanno generato 30,5 miliardi di dollari) e cancro (un fatturato di 26 miliardi di dollari nel 2013, circa il 29% del mercato oncologico mondiale globale del 2013, stimato in 91 miliardi di dollari). Tra i prodotti non a base di anticorpi, le insuline rappresentano la seconda classe in termini di redditività, con un fatturato di 21,5 miliardi di dollari nel 2013, circa il 60% del mercato globale dei farmaci per il diabete.

È interessante notare che solo 1 dei primi 20 biofarmaci per vendite è stato approvato nel periodo di rilevazione (*Eylea*, numero 20). Infatti, 18 sono stati autorizzati un decennio fa, e oltre la metà (11 prodotti) tra gli anni Ottanta e Novanta. Il 40% dei biofarmaci che hanno ottenuto l'autorizzazione è *me-too* o biosimilare, mentre dei 30 nuovi prodotti, 15 hanno ricevuto lo status di farmaco orfano. Tuttavia – afferma l'Autore – il *marketing* aggressivo e potenziali estensioni di indicazione probabilmente renderanno *blockbuster* nel lungo periodo almeno alcuni di questi prodotti.

Un'altra tendenza è il costante aumento della prevalenza dei sistemi di espressione in cellule

di mammifero, in coincidenza con la crescita della percentuale di molecole che ospitano modificazioni post-traduzionali, in particolare la glicosilazione. Quantitativamente, tuttavia, la produzione microbica prevale ancora. L'Advisory firm BioProcess Technology Consultants (Woburn, MA, USA) stima che l'attività di produzione biofarmaceutica totale nel 2010 sia stata pari a circa 26,4 tonnellate di proteine pure (ingredienti farmaceutici attivi), di cui circa 17,9 tonnellate (68%) derivanti da sistemi microbici, e 8,5 tonnellate (32%) da sistemi in cellule di mammifero. Le insuline costituiscono la maggior parte dei prodotti realizzati in sistemi microbici, mentre gli anticorpi monoclonali sono la stragrande maggioranza dei farmaci prodotti in sistemi di mammiferi. A livello quantitativo, il trend va verso la produzione in cellule di mammifero, e la domanda di prodotti a base di mAb dovrebbe raggiungere circa 13,4 tonnellate entro il 2016, quasi il doppio del valore del 2010.

Tra le piattaforme di espressione di mammifero, i sistemi cellulari ovarici di criceto cinese (CHO) rimangono i più usati. Un piccolo numero di prodotti, principalmente enzimi di sostituzione con specifici requisiti di modificazione post-traduzionale, sono ottenuti in varie linee cellulari umane. Altre cellule di produzione basate su mammiferi includono linee di cellule di mieloma di topo NSO e Sp2/O e cellule renali di criceto neonato.

L'uso di *Escherichia coli* come sistema di espressione continua a diminuire, tuttavia rimane ancora il più comune tipo di cellula di produzione non mammifera. Infatti, gli unici altri sistemi batterici attualmente in uso sono *Vibrio cholera* e *Bordetella pertussis*, ciascuno per la produzione di singoli farmaci: il primo per *Dukoral* (subunità B della tossina colerica) e l'altro per *Triacelluvax* (tossina della pertosse ricombinante). I sistemi di espressione microbici eucariotici a base di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* e *Pichia pastoris*) continuano a essere importanti e sono rimasti sistemi di produzione comuni.

Tre prodotti approvati utilizzano linee cellulari d'insetti: *Flublok* è un vaccino trivalente dell'influenza basato su sequenze di emoagglutinina dei tre ceppi influenzali attualmente in circolazione prodotti nelle cellule di *Spodoptera frugiperda* (Sf), utilizzando un sistema di espressione in baculovirus. *Provenge* è una preparazione di cellule mononucleari autologhe periferiche del sangue caricate con una fusione ricombinante contenente fosfatasi acida prostatica e granulociti-macrofagi (GM-CSF) prodotti da baculovirus in cellule d'insetto Sf21 adattate a crescere in terreni di coltura senza siero. *Cervarix* è un vaccino bivalente del papilloma virus umano (HPV), costituito da proteine L1 purificate per i tipi 16 e 18 di HPV, prodotto con tecnologia ricombinante mediante un sistema di espressione del baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

In termini di sistemi di produzione di animali transgenici (che esprimono prodotti ricombinanti nel loro latte), i conigli hanno ormai raggiunto le capre come mezzo di produzione biofarmaceutica. *Ruconest* è un analogo ricombinante dell'inibitore dell'esterasi C1 umana (rhC1INH), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante nel latte di conigli transgenici

ed è la seconda proteina transgenica di origine animale approvata (la prima da conigli). Nel 2009, l'FDA ha autorizzato *Atryn*, una forma ricombinante di antitrombina umana prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante nel latte di capre transgeniche. Infine, il 2012 ha visto anche la prima approvazione negli Stati Uniti di un prodotto biologico in coltura di cellule vegetali, *Elelyso* (taliglucerasi alfa), una glucocerebrosidasi umana ricombinante prodotta in cellule di radice di carote coltivate.

3.2.b E in Italia?

Il Rapporto sulle biotecnologie nel settore farmaceutico del 2015, a cura di Farminindustria, restituisce numeri incoraggianti per quanto riguarda la disponibilità di farmaci *biotech* nel nostro Paese e altrettanto riguardo la crescita delle imprese nazionali in questo ambito. Per la cura delle patologie in Italia sono già presenti 145 prodotti in diverse aree terapeutiche: malattie infettive (71), oncologia (27) e malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (15). Di questi prodotti, 18 hanno ottenuto la designazione di “farmaco orfano”, cioè di medicinali destinati alla diagnosi, prevenzione o cura di malattie o disturbi rari, e riguardano prevalentemente le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine e l'oncologia. Sono attualmente 303 i progetti in diverse fasi di Ricerca e Sviluppo, dagli studi di base, attraverso i quali si definisce un nuovo principio attivo (41 progetti *in discovery*), fino a quelli terapeutici su larga scala (109 progetti in fase 3). L'analisi dei progetti in sviluppo in Italia evidenzia che il 65% di questi si trova in una fase avanzata e che probabilmente a breve sarà a disposizione dei pazienti.

L'oncologia è l'area terapeutica con il maggior numero di progetti di R&S (130) la maggior parte dei quali si trova nelle fasi avanzate di sviluppo (66,9% in fase 2 e 3). Come evidenziato nel Rapporto, la *pipeline* del Farmaco *biotech* si concentra principalmente su: anticorpi di tipo monoclonale (33%), prodotti a basso peso molecolare (28%) e proteine ricombinanti (12%).

Sono 8 i progetti che hanno ottenuto la designazione di “farmaco orfano” dall'EMA, 2 da FDA e 36 da entrambi, per un totale di 46 farmaci orfani designati. Le 199 aziende del Farmaco *biotech* hanno registrato un aumento del fatturato del 4,3% (7.302 milioni di euro nel 2013 rispetto ai 7.004 milioni di euro nel 2012), con una crescita del 3,3% degli investimenti in R&S (563 milioni di euro nel 2013 rispetto a 545 milioni di euro nel 2012), che a sua volta ha permesso di mantenere inalterato il numero degli addetti in R&S, aumentati dello 0,4% (3.898 nel 2013 rispetto a 3.881 nel 2012), in un contesto nazionale in controtendenza. A livello geografico, la Lombardia si attesta come la prima Regione per numero di imprese del settore del Farmaco *biotech* (90 strutture) seguita da Lazio (37) e Toscana (26).

L'impegno delle imprese del settore del Farmaco *biotech* ha prodotto ottimi risultati e ha permesso di trovare risposte a problemi legati al contesto nazionale, come la difficoltà di at-

trarre investimenti. Valori che mettono in evidenza il ruolo di tali aziende configurandole come un comparto di specializzazione dell'industria farmaceutica che porta un contributo rilevante alla crescita del settore in Italia.

Non va però sottovalutato il ruolo svolto dal Position Paper adottato dall'AIFA, nonché la stretta sinergia con le Regioni, grazie ai quali si registra una crescita del consumo di biosimilari nel 2014, con conseguenti ricadute positive sui conti pubblici. I dati del Rapporto OsMed⁵², infatti, mostrano un decremento della spesa del -11,0% rispetto al 2013 per i fattori della crescita e del -3% delle epoetine. L'uso dei farmaci biosimilari in ambito ospedaliero si sta ormai affermando come una delle principali strategie finalizzate al contenimento della spesa farmaceutica. Per promuovere l'utilizzo di questi farmaci molte Regioni hanno emanato Direttive vincolanti stabilendo particolari modalità di erogazione, come ad esempio il riferimento a Centri prescrittori, o l'indicazione di utilizzare nei pazienti *naïve* sempre i biosimilari in luogo dei farmaci biologici originatori. I provvedimenti sono aumentati in misura significativa: 34 nuovi provvedimenti che si aggiungono ai 9 già in vigore lo scorso anno.

I medicinali biosimilari rappresentano, dunque, uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.

⁵² "L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale. Anno 2014" AIFA.

3.3 Dal DNA artificiale nuove speranze per la Scienza, anche regolatoria

«Se leggi un libro che è stato scritto con quattro lettere, non sarai in grado di raccontare molte storie interessanti. Se hai a disposizione più lettere, potrai inventare nuove parole, trovare nuovi modi per utilizzarle e probabilmente sarai in grado di raccontare storie più interessanti»⁵³. Ma se la storia di cui ci occupiamo è la storia della vita, allora quelle lettere in più possono riscriverla in forme ed espressioni fino a oggi neppure immaginabili. La metafora è di Denis Malyshev, uno dei biologi del Dipartimento di Chimica dell'Istituto di Ricerca Scripps di La Jolla, in California, che, guidati da Floyd Romesberg, sono riusciti a costruire in laboratorio due basi di DNA artificiali, in grado di essere accolte in una cellula. I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati qualche tempo fa su *Nature* ("A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet"), suscitando clamore non solo tra gli scienziati.

Per miliardi di anni, la storia della vita è stata scritta con solo 4 lettere: A, T, C e G (adenina, timina, citosina e guanina): le basi azotate che compongono i nucleotidi del DNA. Nei filamenti complementari del DNA la guanina è sempre appaiata alla citosina e l'adenina alla timina, formando coppie di basi (G-C e A-T) che hanno essenzialmente la stessa forma e ingombro sterico. Tutte le forme di vita conosciute contengono e trasmettono di generazione in generazione le informazioni genetiche usando le basi che si trovano negli acidi nucleici. Con la creazione di una cellula vivente che ha nel suo genoma due basi di DNA artificiali, l'alfabeto della vita si arricchisce adesso di due nuove lettere. Poiché la vita sulla terra è biochimicamente stabile, la possibilità di alfabeti alternativi richiede solide prove sperimentali. È proprio quanto è avvenuto in questo studio, che ha dimostrato come un paio di basi sintetiche possano replicarsi stabilmente in un batterio di *Escherichia Coli*.

«Poco dopo la scoperta del DNA – scrivono Ross Thyer e Jared Ellelson, biologi dell'Università del Texas, in un editoriale⁵⁴ pubblicato su *Nature* contestualmente allo studio principale – si era supposto che analoghi delle basi naturali potessero formare una terza coppia funzionale. Passarono quasi 30 anni prima che i progressi nella sintesi organica e lo sviluppo di metodi per l'ampliamento del DNA consentissero agli scienziati di esplorare questa ipotesi. Nel 1989, Steven Benner e il suo team sintetizzarono una coppia di basi formata da isomeri di guanina e citosina e dimostrarono in vitro la replicazione, la trascrizione e persino la traduzione di sequenze di DNA che incorporavano questa coppia di basi. Nel 1995 si scoprì che i legami d'idrogeno tra le basi non sono un requisito assoluto per il legame complementare, e che possono essere sostituiti dalla compatibilità sterica e dalle interazioni idrofobiche. Ciò culminò nello sviluppo indipendente di tre paia di basi altamente ortogonali, ciascuna capace

⁵³ <http://www.nature.com/news/first-life-with-alien-dna-1.15179>.

⁵⁴ Thyer R., Ellelson J. "Synthetic biology: New letters for life's alphabet", *Nature* 509, 291-292, maggio 2014.

di una fedeltà di replicazione in vitro superiore al 99%. Malyshev e colleghi descrivono adesso lo sviluppo di un batterio capace di replicare fedelmente un plasmide – una piccola molecola circolare di DNA – contenente la coppia di basi idrofobiche d5SICS: DNAM, creando così il primo organismo in grado di ospitare un alfabeto genetico ingegnerizzato e ampliato».

«Oggi abbiamo una cellula vivente che contiene letteralmente informazioni genetiche in più», dice Romesberg. Lui e il suo team hanno individuato un paio di basi compatibili con gli enzimi che si occupano di copiare e tradurre il codice del DNA. Lavorando con reazioni in provetta, sono riusciti a ottenere una coppia di basi sintetiche in grado di ricopiarsi e di essere trascritte nell'RNA.

La prima sfida per la creazione di questa vita aliena – scrive Ewen Callaway nel suo editoriale "First life with 'alien' DNA" – era far in modo che le cellule accettassero le basi estranee, condizione necessaria per mantenere la molecola nel DNA durante i ripetuti cicli di divisione cellulare, nei quali il DNA viene copiato. Gli scienziati hanno raggiunto l'obiettivo modificando geneticamente un batterio di *Escherichia coli*. Hanno creato un plasmide contenente un'unica coppia di basi esterne e l'hanno introdotto nelle cellule di *Escherichia coli*. Un'alga unicellulare (la diatomea) ha fornito il nutrimento ai nucleotidi esterni e il plasmide è stato copiato e trasmesso alle cellule in divisione del batterio per quasi una settimana. Quando la fornitura si è esaurita, i batteri hanno sostituito le basi esterne con quelle naturali.

L'obiettivo di diversi gruppi di ricerca è adesso indurre le cellule a produrre in autonomia le nuove basi, senza aver bisogno di importarle dall'esterno. Il team di Romesberg sta lavorando invece per far sì che il DNA artificiale codifichi proteine che contengono aminoacidi diversi dai 20 che costituiscono quasi tutte le proteine naturali. Gli aminoacidi sono codificati da catene di tre lettere di DNA, per cui l'aggiunta di altre due "lettere" aumenterebbe notevolmente la capacità delle cellule di codificare nuovi aminoacidi.

«Il passo successivo, – scrivono Thyer ed Ellefson – sarà quello di garantire il mantenimento a lungo termine. Può darsi che il meccanismo biologico utilizzato da Malyshev e colleghi nell'*Escherichia coli* consentirà all'organismo di adottare senza difficoltà le basi artificiali come parte del proprio alfabeto genetico. Se così fosse, si aprirebbero prospettive finora inimmaginabili per l'ingegneria genetica umana. Ma forse l'applicazione ultima di tali coppie di basi, – concludono i due scienziati – sarà quella di aggiungere nuovi codoni (triplette di nucleotidi che specificano quali aminoacidi sono incorporati nelle proteine) al codice genetico attraverso interazioni codone-transfer-RNA. Si espanderebbe così notevolmente il numero di codoni disponibili cui possono essere assegnate nuove funzioni traslazionali, come ad esempio la codifica di aminoacidi non standard, e si eviterebbe ai biologi sintetici di dover ricodificare le funzioni traslazionali dei codoni esistenti attraverso un'accurata ingegneria del genoma. In altre parole, un alfabeto genetico esteso contribuirà a costruire un alfabeto traslazionale espanso».

Il lavoro condotto dai biologi americani è stato accolto con grande entusiasmo negli ambienti scientifici. Le applicazioni in medicina non saranno immediate e richiedono ulteriori sviluppi della ricerca. Potenziali applicazioni potrebbero essere, in ambito farmacologico, l'incorporazione in una proteina di un aminoacido in grado di riconoscere e uccidere solo le cellule tumorali, e, in ambito diagnostico, lo sviluppo di aminoacidi fosforescenti che potrebbero aiutare gli scienziati a monitorare particolari reazioni biologiche al microscopio. Nuovi scenari da esplorare e nuove sfide per la Scienza, anche regolatoria.

4. Prospettive etiche e regolatorie nell'era dei Big Data

Il mondo dei Big Data, ovvero quegli agglomerati di informazioni caratterizzati da ingenti quantitativi di data set non gestibili con i database tradizionali che devono essere processati in tempo reale e di vario genere, sta entrando sempre di più anche nel campo della ricerca e dello sviluppo di nuovi farmaci e, considerando la quantità di dati e le numerose possibilità di incrociarli, la sua gestione supera di gran lunga il livello nazionale e persino quello europeo per approdare necessariamente al mondo globale. L'analisi di quantità sempre più importanti di dati sta ampliando lo spettro del possibile anche in campo sanitario e farmaceutico. Attraverso la raccolta e l'analisi è possibile ad esempio definire in maniera più accurata le malattie e sviluppare un'attività di sorveglianza che favorisca l'individuazione di nuove risposte e misure di sanità pubblica o che permetta analisi comparative tra due farmaci con modalità e tempistiche prima inimmaginabili. Un mondo, quello dei Big Data, ancora per larga parte da scoprire, in cui l'attività delle Agenzie regolatorie è essenziale per assicurare che i caveat legati alle finalità dell'utilizzo di informazioni sensibili e al rispetto della privacy siano rispettati.

4.1 La rivoluzione dei Big Data nel mondo del farmaco

4.2 L'infosfera e l'innovazione nel mondo farmaceutico

4.3 I Pazienti, la Salute Digitale e lo IoT (Internet delle cose)

4.4 Gli Open Data e il dibattito internazionale

4.5 "Dare un senso ai dati sulla salute".

Da un commento su *Nature* spunti di riflessione sulla Sanità digitale

4.1 La rivoluzione dei Big Data nel mondo del farmaco

I progressi tecnologici e biomedici hanno prodotto un volume di dati biologici e di salute in rapida e continua crescita, generando una robusta base di conoscenze potenzialmente in grado di migliorare l'assistenza sanitaria grazie ad approcci più efficaci e personalizzati per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle malattie e alla possibilità di rendere più efficiente l'erogazione dei servizi di salute e sostenere l'innovazione e la crescita economica.

Il mondo dei Big Data sta entrando sempre di più anche nel campo della ricerca e dello sviluppo di nuovi farmaci e, considerando la quantità di dati e le numerose possibilità di incrociarli, la sua gestione supera di gran lunga il livello nazionale e persino quello europeo per approdare necessariamente al mondo globale.

I Big Data in farmacologia sono rappresentabili da grandi aggregazioni di informazioni legate strettamente alle popolazioni che assumono i farmaci, come dati biometrici (altezza, peso, pressione, grasso corporeo, ecc.), dati correlati alle abitudini delle popolazioni, dati omogenei sugli obiettivi che si vogliono raggiungere con la terapia, compresi quelli sugli effetti collaterali, dati di riferimento sull'andamento naturale delle stesse patologie e dati sulla durata della risposta farmacologica nel tempo. Alcune altre variabili biologiche, tra cui anche quelle geografiche, sono importanti per stabilire gli effetti dei medicinali, così come ha un peso significativo sapere se l'effetto di un farmaco può essere influenzato da variabili non-biologiche delle popolazioni, cioè come determinati stili di vita possano realmente modificare il modo in cui un farmaco esprime la sua efficacia o modifica il suo profilo di sicurezza.

L'analisi di questi dati è un processo complesso e costoso in grado di restituire una quantità ineguagliata di informazioni che vanno valutate, selezionate e gerarchizzate.

Attraverso la raccolta e l'analisi di dati sanitari è pertanto possibile definire in maniera più accurata le malattie e sviluppare un'attività di sorveglianza che favorisca l'individuazione di nuove risposte e misure di sanità pubblica. La cosiddetta "epidemiologia digitale" consiste in una nuova generazione di sistemi di vigilanza di salute collettiva che operano attraverso i confini internazionali e integrano i sistemi tradizionali, sfruttando l'accesso diffuso a Internet e la crescita esplosiva dei dispositivi mobili e delle piattaforme di condivisione *on-line*, che generano in continuazione grandi quantità di dati contenenti informazioni sulla salute. Utilizzando i dati globali in tempo reale, l'epidemiologia digitale promette ad esempio di rilevare tempestivamente il focolaio di una malattia. Il caso più recente è l'epidemia di Ebola in Africa occidentale del 2014.

I primi elementi sul focolaio emergente sono stati rilevati dai canali di sorveglianza digitale in anticipo rispetto ai rapporti ufficiali. Inoltre, le informazioni raccolte da diverse fonti di dati possono essere utilizzate per scopi epidemiologici che vanno al di là della diagnosi precoce dei focolai della malattia, come ad esempio la valutazione del comportamento e degli atteggiamenti di salute delle persone e la farmacovigilanza.

Le più recenti tecniche di sequenziamento del DNA offrono potenti strumenti per identificare le cause delle malattie, aiutare la diagnosi, prevedere le risposte ai trattamenti e determinare quali possano essere le migliori cure per il paziente. Ad esempio, la mappatura del genoma su larga scala, allo stato attuale ancora con costi economicamente rilevanti, consentirà nel prossimo futuro di fornire agli operatori sanitari un eccellente aiuto proprio per individuare la terapia personalizzata adatta a ogni singolo paziente, migliorando così l'appropriatezza prescrittiva. Una medicina di precisione, quindi, che prenda in carico il paziente in tutte le fasi del suo processo di cura considerandone la specificità e unicità, tramite modalità di intervento pensate solamente per la sua situazione, anche in un'ottica di prevenzione sempre più efficace. L'affidabilità dei dati della sequenza genetica è completa soprattutto nell'esprimere gli aumentati fattori di rischio ma il carattere previsionale che discende dall'interpretazione del DNA è centrato solo se la genetica si incrocia con le informazioni epidemiologiche di riferimento. Ed è qui che entrano in gioco i Big Data: poter contare sui dati di milioni di individui sull'incidenza delle malattie, sull'impatto di un farmaco e le sue eventuali reazioni avverse è infatti una solida base su cui interpretare successivamente il genoma umano con l'obiettivo di creare piani terapeutici personalizzati.

In ambito scientifico, dunque, i Big Data possono rappresentare un'enorme facilitazione ma sono in grado di risolvere i problemi solo in presenza di un disegno sperimentale corretto, di controlli appropriati e delle giuste domande. Quella dei Big Data è una disciplina che richiede, in tutte le fasi del processo, l'intervento di strumenti molto più sofisticati rispetto a quelli tradizionali. Se da un lato è vero che l'intelligenza artificiale e quella umana devono completarsi per trasformare i dati in informazioni e le informazioni in conoscenza (passaggi non proprio scontati), su cui si possano prendere delle decisioni a carattere universale, dall'altro la cooperazione tra le intelligenze umane, che non sarà – almeno a breve termine – imitabile da programmi computazionali, è la caratteristica che rende davvero unica la specie umana e che servirà anche per innovare lo sviluppo farmaceutico negli anni a venire.

4.2 L'infosfera e l'innovazione nel mondo farmaceutico

Immaginate un futuro in cui l'identificazione di una molecola con un'alta probabilità di diventare un farmaco si basi sull'utilizzo di modelli predittivi che, incrociando enormi moli di dati clinici e molecolari, siano in grado di anticipare con grande accuratezza i meccanismi di azione del principio attivo sui bersagli biologici. Fino a poco tempo fa avremmo catalogato questo scenario alla voce "fantascienza", oggi sappiamo che la cosiddetta *infosfera*, ovvero lo spazio semantico costituito dall'insieme dei dati, delle informazioni e dei documenti, è il presente e il futuro dell'innovazione in ogni settore dell'attività umana, anche in quello farmaceutico.

L'affermarsi sul mercato di strumenti di analisi dei database digitali sta rendendo sempre più facile la gestione dei progetti che coinvolgono, contemporaneamente, diverse aree del mondo, come avviene di norma per i progetti legati allo sviluppo di nuovi medicinali.

La gestione delle grandi masse di dati nel mondo del farmaco è per definizione internazionale, non è più sufficiente guardare al solo livello europeo. L'infosfera entra in gioco anche nel formare i criteri di inclusione dei pazienti all'interno degli studi clinici, includendo nuovi fattori, come le informazioni genetiche, nella definizione delle popolazioni.

Il lancio sul mercato globale di un farmaco viene organizzato in contemporanea in tutto il mondo ed è molto importante determinare, per le popolazioni che vengono studiate, delle caratteristiche più o meno comuni nelle risposte, anche rispetto agli effetti collaterali. È un costo enorme in termini di analisi dei dati, perché analizzare dati così complessi è a sua volta un'operazione complessa.



L'AIFA ha, tra i primi, posto l'accento sul problema centrale dell'interpretazione dei dati, dal momento che una volta che analisi di questa portata restituiscono una serie di informazioni, si deve selezionare una gerarchia, stabilire quali informazioni valgono di più.

Le potenzialità espresse dai Big Data non sono l'unica faccia della medaglia, l'utilizzo massivo delle informazioni di carattere personale implica questioni etiche e giuridiche che non si possono ignorare.

I soggetti che partecipano a delle ricerche possono dare il consenso a utiliz-

zare i loro dati in un momento storico determinato, ad esempio oggi, ma l'uso che verrà fatto di quei dati tra dieci o vent'anni può essere completamente diverso.

Per quanto riguarda poi la proprietà dei dati esistono due visioni prettamente contrastanti, alcune aziende affermano che i dati sono loro poiché li hanno prodotti. Alcune Agenzie regolatorie come l'AIFA, invece, ritengono che debbano essere resi pubblici.

Ma il futuro non sarà appannaggio esclusivo della tecnologia, infatti, la capacità di cooperazione è l'ambito in cui i cervelli umani danno il meglio di sé, producendo vette di funzionalità e di bellezza che nessuna macchina potrà eguagliare. Secondo l'AIFA, quindi, a governare l'utilizzo dei circa 2 exabyte (pari a due milioni di gigabyte) di dati prodotti ogni anno e immagazzinati nelle banche dati e nei *cloud* di tutto il mondo, saranno ancora gli strumenti disegnati da millenni di evoluzione umana. Le sinapsi del cervello umano sono da 10.000 a 50.000 per neurone e pertanto, mettendo insieme il numero complessivo di contatti, per ogni cervello otteniamo un numero superiore a quello di tutte le stelle visibili nel firmamento. Questi numeri dovrebbero farci riflettere.

4.3 I Pazienti, la Salute Digitale e lo IoT (Internet delle cose)

«Il Mondo è l'insieme dei fatti non delle cose»

Non è possibile contraddire Ludwig Wittgenstein, anche perché è indubbio che abbia profondamente ragione. Nel frattempo però, mentre cerchiamo di costruire una logica che descriva precisamente i fatti che costituiscono il mondo che ci circonda, iniziamo ad analizzare le cose che abbiamo *on-line*.

L'Internet delle cose ovvero lo IoT (*Internet of Things*) è quell'insieme di processi che stabilisce relazioni e interconnessioni sempre più strette tra le infrastrutture digitali e gli oggetti che usiamo quotidianamente se dotati di un identificativo (es. numeri IP e DOI = Digital Object Identifier). Lo IoT è un futuro per visionari che divide, come spesso accade in questi casi, gli "apocalittici" da una parte e gli "integrati" dall'altra.

Qualunque sia la posizione che si voglia adottare è palese che lo IoT sarà uno dei *driver* più importanti dell'economia negli anni a venire. Una ricerca di *Accenture* ha stimato che da qui al 2020 il dialogo intelligente tra piattaforme sistemiche, applicazioni e oggetti, ovvero *Internet of Things* industriale, apporterà un valore aggiunto all'economia globale quantificabile in circa 14 trilioni di dollari.

Di là dagli aspetti economico-finanziari di questa nuova rivoluzione industriale sono le componenti tecnologico-sociali in atto anche nel campo della salute a essere interessanti per un'Agenzia regolatoria come l'AIFA. La penetrazione dei *social media* e della tecnologia mobile sta mutando le aspettative e le prerogative stesse dei cittadini-pazienti, sempre più al centro dell'assistenza sanitaria. Secondo Eric Topol, medico e direttore editoriale di *Medscape*, «Stiamo entrando in un'epoca in cui ogni individuo avrà a disposizione tutti i suoi dati medici e la potenza di calcolo per elaborarli [...] ciò creerà uno spostamento tettonico (o "tech-tonico") di potere, ponendo l'individuo al centro della scena. [...] Quelle che erano state soprannominate come le sei parole più potenti nella lingua inglese – "Il dottore la può vedere adesso" – non saranno più vere»⁵⁵.

Qualcuno, nel mondo sanitario e farmaceutico, ha iniziato a captare questo cambiamento e sono numerose le iniziative che si pongono come obiettivo quello di intercettare le potenzialità dello IoT per trasformarle in nuovo valore per i pazienti e per la società nel suo complesso. Tutto ciò viene ricompreso dal termine Salute (NON Sanità!) digitale, dall'inglese *Mobile Health* (mHealth), con cui si intende quella "pratica clinica supportata da dispositivi

⁵⁵ <https://www.elsevier.com/connect/Dr-Eric-Topol-Digital-healthcare-will-put-the-patient-in-charge>.

mobili come *smartphone* e *tablet*, dispositivi di monitoraggio dei pazienti e altri strumenti *wireless*⁵⁶.

Si tratta di modi innovativi per raccogliere dati utili a definire con più accuratezza diagnosi e risposta ai trattamenti (efficacia e/o sicurezza) in tempo reale perché il paziente autorizza a essere sempre connesso con lo scopo, tra gli altri, di farci conoscere come la sua vita quotidiana influenza la pratica clinica reale.

Il paziente, a sua volta, potrà accedere in qualsiasi momento a dati personalizzati sulle sue caratteristiche cliniche e fisiche, sugli stili di vita, sulle condizioni dell'ambiente in cui si trova, cogliendo subito i vantaggi di una partecipazione attiva e responsabile al proprio processo di cura o al mantenimento dello stato di salute, il cosiddetto *patient digital empowerment*. Devono averla pensata così gli oltre 11.000 volontari che subito dopo la presentazione fatta da Tim Cook, CEO di Apple, hanno aderito al suo Research kit, polverizzando in 24 ore ogni record di reclutamento di tutti i tempi e di tutti i centri clinici mondiali messi insieme. Interrogiamoci quindi sul sacrosanto principio di privacy che intendiamo difendere ma senza ignorare questi semplici dati che dimostrano come ci sono milioni di individui al mondo (verosimilmente nativi digitali) appartenenti ai *social network* allargati della condivisione disposti a lasciar mettere in rete qualunque dato sulla propria persona (basta vedere cosa è pubblicato in certi profili Facebook).

Queste sorgenti alimenteranno petabyte di Big Data (si stima che entro il prossimo decennio i dati provenienti dai sensori personali passeranno dal 10% al 90% di tutte le informazioni archiviate⁵⁷), rimettendo in discussione il concetto di trasparenza e, giova ripeterlo, nel rispetto della privacy degli utenti, la disponibilità di connettività, il riuso delle soluzioni e l'interoperabilità dei sistemi. Cambiamenti strutturali e di *policy* che non possono prescindere, inoltre, da un robusto impianto legislativo (che al momento non abbiamo), soprattutto a tutela delle informazioni personali che sensori indossabili, nuove App e *Clouds up-and down-link* di dati metteranno a disposizione con accessi *on-line* potenzialmente illimitati in termini di spazio e tempo. Basti pensare che sinora sono state sviluppate quasi 100.000 applicazioni per dispositivi mobili che si occupano di gestione della salute umana in un modo e in un mercato globale⁵⁸ e che molte di esse possono mettere i pazienti (i loro familiari e tutta la rete assistenziale) in condizione di richiedere/effettuare valutazioni a distanza sul proprio stato fisico.

A questo proposito, si rende più che mai urgente una certificazione di affidabilità e credibilità dei contenuti di tutte queste App, soprattutto di quelle in grado di rendere un qualunque dispositivo mobile un vero e proprio dispositivo medico mobile.

⁵⁶ World Health Organisation "mHealth – New horizons for health through mobile technologies, Global Observatory for eHealth series", Vol. 3, pag. 6.

⁵⁷ Pentland. A. et al. Improving Public Health and Medicine by use of Reality Mining, Robert Wood Johnson Foundation, 2009.

⁵⁸ Research2Guidance (2013), "The mobile health global market report 2013-2017: the commercialisation of mHealth apps" (Vol. 3).

Suscita ancora una qualche perplessità il vero valore aggiunto che queste soluzioni possono offrire a pazienti e medici: molte delle App su benessere, alimentazione e stili di vita si limitano, infatti, a un semplice invio di informazioni e si tratta del 70% del totale.

L'insostituibile ruolo dell'operatore sanitario, cui comunque è rivolto il 30% di applicazioni (circa 30.000!) dovrebbe consentire di sfruttare le nuove modalità di *mobile working* per seguire il paziente da remoto, aumentando, ad esempio, aderenza e raccolta dei dati in modo continuo e pro-attivo.

Secondo l'AIFA questo tipo di ricerca andrebbe incentivata, così come il supporto alle imprese web della Salute, affinché siano sviluppate applicazioni davvero innovative. Negli Stati Uniti, ad esempio, aziende tradizionali e *start up* stanno investendo nel settore dei sensori dei parametri vitali e nei cosiddetti *activity trackers*, generando un mercato che, secondo Frost&Sullivan⁵⁹, toccherà quota 800 milioni di dollari nel 2020.

«[...] Internet scomparirà. Ci saranno così tanti indirizzi IP ... tanti dispositivi, sensori, oggetti indossabili, cose con cui interagiranno delle quali non ci renderemo nemmeno conto. Farà parte della vostra presenza per tutto il tempo. Immaginate di entrare in una stanza e che quella stanza sia dinamica. E che, con il vostro permesso e tutto il resto, sia possibile interagire con ciò che accade dentro quella stanza»⁶⁰.

Questa descrizione accurata del futuro prossimo venturo, che contiene una previsione piuttosto ardita sul destino di Internet, non avrebbe alcun valore se non fosse stata formulata da uno che di mondi digitali se ne intende: Eric Schmidt, CEO di Google.

Le stesse sfide stanno ormai toccando l'Europa e l'Italia: come previsto dal recente Patto per la Sanità Digitale, il monitoraggio da remoto sarà una delle leve per ridurre i costi di ospedalizzazione e contemporaneamente migliorare la vita di malati cronici e di una popolazione che invecchia, favorendo una più efficace prevenzione.

Quando anche questa rivoluzione globale arriverà, perché senza alcun dubbio arriverà, saremo pronti?

⁵⁹ Frost & Sullivan. *Wearable Electronics Enabled by Sensors*, febbraio, 2015

⁶⁰ Google Chairman, "The Internet Will Disappear", si veda anche: <http://www.hollywoodreporter.com/news/google-chairman-eric-schmidt-internet-765989>.

4.4 Gli Open Data e il dibattito internazionale

Gli Open Data sono dati digitali resi disponibili in modo da essere tecnicamente e legalmente utilizzabili, distribuibili liberamente da ognuno in ogni modo, momento e luogo⁶¹.

Una delle iniziative più rilevanti ed attuali in questo ambito, la terza "International Open Data conference" (tenutasi a Ottawa, in Canada, nel maggio 2015)⁶², ha rappresentato l'occasione di un'analisi, studio e confronto sui modelli e sulle politiche adottate dai vari Paesi sul rilascio e la diffusione dei dati aperti.

Nel corso dell'incontro è stato lanciato un percorso di partecipazione *on-line* che ha portato alla stesura condivisa e definitiva di un testo, l'*Open Data Charter*, approvato a margine dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite il 2 ottobre 2015.

La carta internazionale dei dati aperti, *Open Data Charter*, è un documento nato come iniziativa firmata da Stati Uniti, Giappone, Germania, Francia, Regno Unito, Canada, Italia e Russia nel 2013 con la finalità di portare al centro del dibattito internazionale il tema dei dati aperti e di coinvolgere i Governi dei Paesi firmatari nell'adozione di misure efficaci a sostegno del rilascio, della diffusione e del riuso dei dati "liberati". Nell'ambito della terza *International Open Data Conference* diversi soggetti, tra cui Governi e associazioni, hanno definito una nuova versione della carta, sottoponendola a una consultazione *on-line* conclusasi nel mese di agosto 2015. Tutti gli interventi e i commenti che a vario titolo sono giunti, circa 350, hanno contribuito alla stesura definitiva del documento che è attualmente consultabile sul sito dell'*International Open Data Charter*.

Fondamentalmente, la carta si fonda su sei principi cardine e su alcune regole tese a favorire l'accessibilità, la comparabilità e la completezza dei dati aperti a livello globale. Queste regole mirano anche a promuovere la diffusione della cultura del dato aperto come guida sia per uno sviluppo sostenibile, sia come potente strumento per la trasparenza, la lotta alla corruzione e il controllo sociale.

I membri dell'*Open Data Charter* intendono inoltre collaborare per far adottare la Carta anche nei Paesi non coinvolti nella sua stesura e soprattutto nella creazione di pacchetti standardizzati di dati liberamente fruibili, oltre che nel grande impegno del processo di adozione e promozione del documento.

Nello specifico, la Carta è costituita da un preambolo e da sei principi cardine, alla base dell'accesso e del riuso dei dati.

Nel preambolo si ribadisce con forza il concetto secondo il quale i dati aperti sono al centro del cambiamento globale e sono fondamentali nel raggiungere l'obiettivo di una società più equa

⁶¹ Carta Internazionale degli Open Data http://opendatacharter.net/wp-content/uploads/2015/10/opendatacharter-charter_F.pdf.

⁶² Open Data Conference: <http://opendatacon.org/>.

e che promuova la collaborazione con i cittadini. Gli Open Data rappresentano non solo un'opportunità da cogliere, ma anche una risorsa collettiva, un efficace controllo pubblico delle attività di governo, uno strumento di innovazione in grado di generare benefici economici e sociali.

Vediamo ora nel dettaglio i principi cardine, ovvero:

- Dati aperti per principio (*Open by default*)
- Dati tempestivi e completi (*Timely and Comprehensive*)
- Dati accessibili e usabili (*Accessible and Useable*)
- Dati comparabili e interoperabili (*Comparable and Interoperable*)
- Dati volti a migliorare la Governance e il coinvolgimento dei cittadini (*For Improved Governance and Citizen Engagement*)
- Dati volti allo sviluppo inclusivo e all'innovazione (*For Inclusive Development and Innovation*)

Nel primo, *Open by default*, viene chiarito che i dati devono essere aperti per principio con l'unico vincolo della tutela della privacy e che è necessario promuovere lo sviluppo e l'adozione di risorse per la creazione, l'uso e lo scambio dei dati. A questo proposito vanno emanate precise disposizioni legislative accompagnate da programmi di sensibilizzazione e formazione che promuovano la cultura *open*.

Il secondo, *Timely and Comprehensive*, sottolinea come i dati debbano essere completi, accurati, tempestivi e di alta qualità. Va consentito anche agli utenti di fornire adeguato *feedback* così da garantire sia una costante qualità che implementare eventuali correttivi.

Il terzo, *Accessible and Useable*, riconosce come i dati possano contribuire a migliorare i processi decisionali di Governi, organizzazioni e associazioni. Per questo, devono essere accessibili, facilmente individuabili e rilasciati senza barriere burocratiche o amministrative e inoltre con una licenza non restrittiva.

Il quarto, *Comparable and Interoperable*, evidenzia come i dati dovrebbero essere facili da confrontare tra settori diversi, in aree geografiche differenti e nel tempo. È necessario quindi un formato strutturato e standardizzato che garantisca l'interoperabilità, la tracciabilità e il riutilizzo efficace. Gli utenti devono inoltre comprendere chiaramente la fonte, i punti di forza e di debolezza e limiti analitici dei dati.

Il quinto, *For Improved Governance and Citizen Engagement*, rileva come il rilascio dei dati aperti rafforzi la governance e la fiducia dei cittadini nelle Istituzioni e che fornisca un utile strumento di miglioramento dei processi decisionali. È fondamentale che i dati relativi alla trasparenza o alla corruzione siano open e che siano regolarmente rilasciate informazioni sullo stato di avanzamento delle iniziative sul rilascio dei dati aperti.

Infine nel sesto e ultimo, *For Inclusive Development and Innovation*, si riconosce l'importanza dell'apertura dei dati per stimolare la creatività e l'innovazione e lo sviluppo sostenibile. Il ruolo dei Governi non si esaurisce però con il rilascio dei dati aperti ma anche nello svolgere un ruolo attivo nel sostenere il riutilizzo efficace e innovativo degli Open Data, garantendo che tutti i portatori di interesse abbiano gli strumenti e le risorse per comprendere e utilizzare i dati in modo efficace.

L'Italia che aveva partecipato alla stesura del documento con AgID, ha aderito ufficialmente alla Carta lo scorso 29 ottobre, nel corso OGP Global Summit svoltosi a Mexico City, ma già nel corso degli ultimi anni il legislatore aveva voluto chiarire come il dato sia non solo un patrimonio dei cittadini, ma anche uno strumento di innovazione e di partecipazione.

Il principio dell'*Open by default*, infatti, trova già spazio nel Codice dell'Amministrazione Digitale e il DLgs 33/2013 e i successivi interventi normativi hanno voluto rafforzare il percorso così intrapreso.

Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco ha attivato fin dal 2012 una sezione del proprio Portale completamente dedicata al rilascio delle informazioni e dei dati open, sia sulla propria attività amministrativa sia correlate alle attività di trasparenza, cultura della legalità e anticorruzione.

Nella sezione Open data del Portale AIFA⁶³, sono presenti 46 *dataset* suddivisi per aree (Organizzazione e Personale, Provvedimenti AIFA, Incarichi e consulenze, Sovvenzioni, contributi, sussidi, vantaggi economici, Bandi di Gara e Contratti, Liste dei Farmaci, Farmacovigilanza, Officine autorizzate) e sono pubblicati dati sul personale e le collaborazioni, sui bandi di gara e i concorsi, sulle liste di trasparenza dei medicinali equivalenti, le liste delle sostanze attive, le liste dei medicinali carenti, sui responsabili di farmacovigilanza e numerosi altri contenuti. Questi dati sono anche inseriti nel catalogo nazionale dei dati aperti rilasciati dalle Pubbliche Amministrazioni.

La licenza di distribuzione dei dati utilizzata da AIFA è la CC-BY (attribuzione) nella versione 4.0: questa licenza permette a terzi di distribuire, modificare, ottimizzare e utilizzare i dati, anche commercialmente, con l'obbligo di citare la fonte. I dati personali pubblicati sono riutilizzabili solo alle condizioni previste dalla normativa vigente sul riuso dei dati pubblici (direttiva comunitaria 2003/98/CE e DLgs 36/2006 di recepimento della stessa), in termini compatibili con gli scopi per i quali sono stati raccolti e registrati, e nel rispetto della normativa in materia di protezione dei dati personali.

Gli Open Data risultano dunque come certezza di trasparenza e partecipazione ma anche come importante ed efficace strumento per la tutela della salute pubblica. AIFA continuerà a monitorare costantemente le iniziative del panorama italiano e internazionale su trasparenza, privacy e diritto di accesso.

⁶³ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/open-data>.

4.5 “Dare un senso ai dati sulla salute”.

Da un commento su *Nature* spunti di riflessione sulla Sanità digitale

Mai come oggi gli scienziati, i regolatori, i decisori pubblici hanno avuto a disposizione strumenti e fonti in grado di generare e rendere pubblicamente disponibile una mole così vasta di dati e informazioni sulla salute. È convinzione ampiamente condivisa che dalla capacità di “dare un senso” a questi dati dipenderà la corretta definizione delle direttrici della ricerca, delle valutazioni regolatorie e delle politiche sanitarie.

Questa sfida, stimolante e attrattiva, pone le basi per una convergenza di interessi, competenze e professionalità che potranno produrre benefici per la salute e per i sistemi sanitari ma anche per il progresso della conoscenza e per lo sviluppo economico. Tuttavia, affinché si colgano i frutti auspicati, sarà necessario impegnarsi a superare i limiti attuali nella generazione, analisi e interpretazione dei dati e nell'applicazione delle conoscenze acquisite.

In particolare il riferimento è ai profili legali, etici e deontologici della rilevazione e della diffusione di dati sanitari individuali; alla possibilità di valutarne correttamente la rilevanza e la qualità e di confrontare e integrare i dati prodotti da una pluralità di fonti e provenienti da database diversi; alla disponibilità di tutte le parti coinvolte a fornire un contributo attivo e qualificato, investendo anche sulla formazione.

L'AIFA ha puntato molto sull'informatizzazione dei propri database (si pensi ad esempio ai Registri di Monitoraggio o alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza) e sullo sviluppo di competenze nell'HTA e nella Sanità digitale nella convinzione che le evidenze regolatorie provenienti da dati omogenei e certificati sull'uso dei farmaci possano orientare i sempre più complessi processi decisionali in materia di salute.

In quest'ottica, riveste grande interesse il dibattito internazionale sulle prospettive e i limiti nella gestione e nella valorizzazione di grandi quantità di dati sanitari. In un recente commento su *Nature*, Julian H. Elliott (*senior research fellow* dell'Australasian Cochrane Centre presso l'Università di Monash, e responsabile della ricerca clinica presso l'Unità di Malattie Infettive dell'Alfred Hospital di Melbourne), Jeremy Grimshaw (*senior scientist* all'Ottawa Hospital Research Institute e professore di medicina all'Università di Ottawa) e colleghi sottolineano come sia necessario sviluppare una “scienza di sintesi dei dati” in grado di connettere l'enorme varietà di informazioni sulla salute.

«Possiamo sequenziare l'intero nostro genoma e quello dei nostri batteri, virus e tumori. Ogni visita dal medico può essere tracciata dai registri elettronici. *Device* indossabili, applicazioni per *smartphone* e siti di *social-networking* possono fornire informazioni sulla fisiologia, i comportamenti, la dieta, i movimenti e le interazioni con gli altri. Grazie ai movimenti a favore dell'*open access* e ai cambiamenti normativi, un maggior numero di dati sarà reso

pubblicamente disponibile. Eppure – scrivono Elliott e Grimshaw – è sempre più difficile, anche per gli esperti, scovare tra le informazioni disponibili le risposte alle domande sulla salute. I dati sono presenti in domini diversi, vengono generati utilizzando metodi diversi e sono memorizzati in diverse infrastrutture – dai server privati degli ospedali alle piattaforme globali come il *Database of Genotypes and Phenotypes* (dbGaP)».

Sono tre gli aspetti su cui Elliott e Grimshaw si soffermano: la condivisione dei dati, la gestione dei bias e la connessione delle informazioni. «Siamo convinti – scrivono – che per consolidare i dati provenienti da fonti diverse in un corpo di evidenze completo e coerente su cui i decisori possano operare, i ricercatori hanno bisogno di sfruttare al meglio i metodi e gli strumenti attuali per la sintesi dei dati e di svilupparne di migliori».

Combinare dati o informazioni provenienti da fonti o tipologie di studi differenti può fornire una comprensione più profonda di un fenomeno, come nel caso della cisapride (un farmaco per il reflusso gastro-esofageo oggi ritirato dal commercio), autorizzato negli Stati Uniti nel 1993 sulla base dei dati raccolti in studi clinici di oltre dieci anni. «L'associazione del farmaco a disturbi fatali del ritmo cardiaco – ricordano gli Autori – è stata compresa solo quando i dati provenienti dagli studi clinici sono stati consolidati con quelli di grandi studi di coorte e a lungo termine, che hanno registrato gli effetti della cisapride in migliaia di persone. Allo stesso modo – aggiungono – il quadro offerto dalla sorveglianza convenzionale dell'influenza (che comporta la raccolta di dati provenienti dalle strutture di assistenza primaria) può non essere al passo con ciò che sta realmente accadendo sul campo. Google, invece, raccoglie informazioni in tempo reale basate sull'uso dei termini di ricerca relativi ai sintomi influenzali, ma questi risultati possono essere imprecisi. Le migliori conoscenze quasi sicuramente provengono dall'aggregazione di questi diversi tipi di dati».

«Metodi formali per la sintesi delle evidenze – scrivono Elliott e Grimshaw – sono stati sviluppati nelle scienze sociali negli anni Settanta e poi adottati in molte branche della scienza; sono anche alla base dei processi decisionali ad alto impatto, come quelli che riguardano le autorizzazioni dei medicinali. Comportano generalmente l'identificazione e il confronto di tutti i dati disponibili e rilevanti; la valutazione dei punti di forza e vulnerabilità ai bias di ogni fonte; e la decisione su come gestire le diverse fonti di dati a seconda del loro rigore e della domanda posta. Poi, se è il caso, può essere condotta una meta-analisi o una valutazione qualitativa, che incorpora le informazioni».

«Il problema – affermano gli Autori – è che molti ricercatori impegnati nella combinazione e nell'analisi di grandi insiemi di dati che sono a rischio di correlazioni spurie, come i dati genomici o le cartelle cliniche elettroniche, non sono a conoscenza degli strumenti di sintesi delle evidenze e della loro potenziale utilità. Al contrario, molti esperti di sintesi delle evidenze spesso non hanno familiarità con i metodi utilizzati per analizzare grandi quantità di dati relativi alla salute». Queste differenze andrebbero quindi combinate e integrate.

Un'altra questione riguarda la gestione dei bias. «Gli scienziati hanno bisogno di cogliere i rischi di bias associati a ogni tipo di dato e di integrare tali rischi nelle loro analisi. Per le sperimentazioni cliniche e gli studi osservazionali, gli analisti possono utilizzare l'approccio *Cochrane Risk of Bias*. Sono necessari metodi simili per consentire l'individuazione e la riduzione delle distorsioni in altri tipi di dati, come i dati di *social-networking* e quelli provenienti dai *device* mobili. Tali metodi devono essere integrati in nuovi sistemi analitici sviluppati per guidare il processo decisionale e di assistenza sanitaria (come ad esempio quelli basati sul *natural language processing* e sul *machine learning*)».

«Nel breve e medio termine – propongono gli Autori – per sostenere le collaborazioni tra biologi computazionali, informatici, clinici, ricercatori e specialisti nella sintesi delle evidenze saranno fondamentali le conferenze, i programmi di finanziamento e una ristrutturazione dei dipartimenti delle università e degli istituti. Nel lungo termine, potrà emergere un nuovo tipo di analista, abile a valutare e combinare in modo appropriato diversi tipi di dati».

Ma cosa potrebbero comportare nella pratica questi cambiamenti? «Uno degli obiettivi della Precision Medicine Initiative statunitense (PMI) – scrivono Elliott e Grimshaw – è ridurre il rischio di ammalarsi di cancro. Ciò significa comprendere gli effetti della miriade di fattori genomici, comportamentali e ambientali e le loro interazioni. Il valore dell'Iniziativa sarà rafforzato se i dati provenienti da domini molto diversi potranno essere combinati facilmente e in modo appropriato. Un altro obiettivo dell'Iniziativa è sviluppare nuove terapie oncologiche. Sistemi migliori per la sintesi dei dati metterebbero al servizio dello sviluppo dei farmaci conoscenze più ricche e precise provenienti dalle cosiddette scienze "omiche" ("*-omics*"), dagli studi sugli animali e dalla sperimentazione umana precoce. Inoltre, chi finanzia l'assistenza sanitaria, come il National Health Service in Gran Bretagna e Medicare negli Stati Uniti, potrebbe comprendere meglio i benefici e i rischi di un farmaco nel mondo reale sintetizzando dati provenienti da studi clinici, studi di coorte, esperienze dei pazienti riferite attraverso le applicazioni mobili e sociali, e i sistemi di farmacovigilanza. Non stiamo proponendo un unico modello adatto per tutti gli approcci – concludono gli Autori – ma la società non ha bisogno di isole di analisi dei dati che supportano inferenze contrastanti. Poiché i set di dati ampi e diversificati diventano sempre più numerosi, dobbiamo fare in modo che si sviluppino in parallelo metodi rigorosi e affidabili per dar loro un senso».

È quanto anche l'Agenzia Italiana del Farmaco si propone di realizzare implementando e valorizzando i propri database.

5. Demenza e Alzheimer. "Epidemie" future e prospettive di cura

Tutte le stime internazionali più accreditate concordano sul fatto che i pazienti affetti da demenza supereranno i 135 milioni nel 2050, con conseguenti, enormi, costi sociali ed economici. Le demenze, delle quali la Malattia di Alzheimer è la forma più comune, sono una vera e propria emergenza sanitaria internazionale e sono, insieme ai disturbi mentali, una delle epidemie che in futuro incideranno maggiormente sulla tenuta dei sistemi sanitari. I fattori alla radice di queste malattie sono ancora poco chiari, quello che è certo è che sono causate da una degenerazione dei neuroni cerebrali dovuta a vari meccanismi fisiopatologici. La ricerca nel campo delle neuroscienze ha confermato che i processi patologici che conducono negli anni alla morte neuronale cominciano 15-20 anni prima della comparsa dei sintomi clinici e pertanto si apre la possibilità, tuttavia ancora non confermata, di diagnosticare la malattia nelle sue fasi iniziali grazie all'uso di biomarcatori. Questo permetterebbe un intervento terapeutico precoce e forse un rallentamento del processo neurodegenerativo che conduce alla perdita delle funzioni cognitive superiori. Dal punto di vista regolatorio c'è bisogno di uno sforzo collettivo per accumulare e condividere rapidamente dati epidemiologici, clinici e neurobiologici che permettano di validare i biomarcatori, i nuovi criteri diagnostici e le misure di esito. AIFA, assieme ad altri importantissimi partner pubblici e privati, partecipa a iniziative volte a elaborare nuovi modelli di sviluppo e trial clinici che consentano di confermare la potenzialità delle nuove terapie di modificare il processo neurodegenerativo, finora ritenuto inarrestabile.

5.1 Demenze: la nuova epidemia globale

5.2 Immunoterapie per l'Alzheimer: stato dell'arte e prospettive

5.1 Demenze: la nuova epidemia globale

Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sono decisamente allarmanti quanto a numero di pazienti attualmente affetti da varie forme di demenza in tutto il mondo e all'onere economico e sociale che tali patologie comportano. Parliamo di 47 milioni e mezzo di individui solo nel 2015, cifra che è destinata quasi a raddoppiare fra soli 15 anni. Il costo mondiale per la demenza nel 2010 è ammontato a più di 600 miliardi di dollari, l'1% del PIL globale. Dati impressionanti e purtroppo reali, che impongono un'azione collettiva di Governi, ricerca e società civile per trovare percorsi di cura quanto prima.

L'AIFA partecipa in prima linea, insieme con altre nove Agenzie del Farmaco internazionali e al Governo britannico, a un forum multilaterale costituitosi con lo scopo di conciliare ricerca e scienza regolatoria in un approccio integrato per l'individuazione di possibili percorsi di cura della demenza. Non a caso l'Agenzia ha ospitato il 9 e 10 giugno 2015⁶⁴ uno degli incontri in seno al programma "Dementia Integrated Development", nel corso del quale accademici e regolatori si sono riuniti per portare avanti le azioni intraprese anche a seguito della sfida lanciata dal primo G8 sulla Demenza di due anni fa di trovare una terapia modificante la malattia entro il 2025.

Il lavoro del Dementia Integrated Development è guidato da Raj Long, Senior Regulatory Officer alla Bill&Melinda Gates Foundation e componente del World Dementia Council, la quale il 21 luglio scorso, in occasione della conferenza internazionale dell'Alzheimer Association a Washington, ha presentato un report indipendente⁶⁵ su quanto realizzato finora e sulle azioni future.

Il documento sintetizza il lavoro svolto e propone raccomandazioni e azioni concrete che possono essere applicate dalla ricerca e dalla scienza regolatoria per provare a superare l'attuale impasse dello sviluppo di nuovi trattamenti. Raccontando il suo cammino nel comprendere innanzi tutto quali sono e dove risiedono i principali ostacoli che ritardano la scoperta di farmaci innovativi per la demenza, la Long ripercorre la metodologia con cui è arrivata a individuare una serie di possibili azioni, frutto dell'analisi dello scenario passato e presente della ricerca clinica nel campo, dell'ascolto delle esigenze dei pazienti, e soprattutto del punto di vista del regolatorio. Le Agenzie del farmaco giocano infatti un ruolo fondamentale perché possono operare agendo non solo sulle procedure autorizzative, favorendo ad esempio percorsi adattivi o condizionali per consentire un accesso alle cure anticipato, ma anche sulla consulenza scientifica (*scientific advice*) lungo tutte le fasi dello sviluppo clinico. La stretta collaborazione internazionale tra Agenzie è dunque un elemento di ottimizzazione degli sforzi

⁶⁴ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/emergenza-demenze-le-agenzie-regolatorie-di-tutto-il-mondo-si-incontrano-aifa-affrontare-il->

⁶⁵ <https://www.gov.uk/government/publications/challenges-to-finding-treatments-for-dementia>.



e sono molteplici i tentativi di confronto allo scopo di uniformare, per quanto consentito dalle differenze legislative, i piani di sviluppo a livello globale, senza incorrere in duplicazioni.

Nella demenza, come in nessuna altra area terapeutica, si registra purtroppo il più alto tasso di fallimenti delle sperimentazioni, in particolare nelle prime fasi. Come conseguenza, essa è destinata a diventare un ambito di scarso interesse commerciale, visti gli ingenti investimenti necessari che restano però senza o quasi senza ritorno. Si tratta più che mai di una vera e propria emergenza, come già evidenziato.

A questo si sommano alcune lacune nella conoscenza delle cause e della fisiopatologia della malattia, che possono in parte spiegare la serie di insuccessi nel progresso scientifico in quest'area. A tal proposito, sarebbe auspicabile poter attingere dall'esperienza di quanto fatto per patologie con analoghe complessità, come l'HIV, l'oncologia e l'artrite reumatoide. Anche per questo, il contributo di quei regolatori che nel corso della loro esperienza professionale hanno potuto assistere alle conquiste della scienza in tali aree terapeutiche è di fondamentale supporto.

Le 10 agenzie del farmaco coinvolte in questo ambizioso progetto si stanno concentrando in 6 diversi ambiti di intervento, ciascuno guidato da un Paese. L'Agenzia Italiana del Farmaco, nella persona di Valentina Mantua, psichiatra e dirigente medico presso l'Ufficio Assessment Europeo, è a capo del gruppo di lavoro che approfondisce l'applicazione della modellazione e della estrapolazione. Le popolazioni di pazienti con demenza, soprattutto allo stadio iniziale, finora arruolate per gli studi clinici, sono infatti molto eterogenee con probabili differenze anche a livello biologico. Tale eterogeneità è in parte responsabile della difficoltà nel valutare la risposta ai trattamenti. La sfida che raccoglie il gruppo di lavoro è quella di studiare sottopopolazioni omogenee e ben caratterizzate da un punto di vista biologico (ad esempio le famiglie con mutazioni autosomiche dominanti) e di estrapolare il modello di malattia alle forme sporadiche infinitamente più complesse in modo da derivare la possibilità di definire i pazienti in modo più preciso.

Non è mai accaduto prima, nell'ambito della ricerca per la demenza, che si consolidasse una coalizione di 10 autorità competenti. È una potente concentrazione di driver strategici che hanno la capacità di modellare veramente la scienza regolatoria al progresso. Il loro potenziale, sottolinea la stessa Raj Long, deve essere legittimato dal supporto collettivo dei singoli governi e dei ricercatori tutti insieme. La buona riuscita di questa collaborazione costituirà un enorme incentivo per ri-generare investimenti nello sviluppo di farmaci per la demenza e per invertire la rotta di quanto fatto finora.

Come conclude la Long, per i 47,5 milioni di pazienti affetti da demenza in tutto il mondo, il nostro "non fare nulla" non è un'opzione. E nemmeno lo è *«continuare a fare sempre la stessa cosa più e più volte e aspettarsi risultati diversi, perché sarebbe una follia»* (Albert Einstein).

5.2 Immunoterapie per l'Alzheimer: stato dell'arte e prospettive

La Malattia di Alzheimer (AD) è la più comune forma di demenza (60-70% dei casi) e costituisce uno dei maggiori problemi di salute pubblica, incidendo in modo rilevante sugli oneri globali delle malattie non trasmissibili. In questo momento si registrano circa 8 milioni di nuovi casi all'anno e gli studi epidemiologici suggeriscono che ci troviamo all'alba di un'epidemia globale della patologia. Il numero di persone affette da varie forme di demenza sembra destinato a raddoppiare ogni 20 anni per raggiungere, a livello mondiale, 75,6 milioni di casi nel 2030 e 135,5 milioni nel 2050. Anche se queste stime fossero in eccesso del doppio sarebbero comunque prevalenze altissime.

Nonostante gli sforzi condotti dalla ricerca, gli attuali trattamenti forniscono benefici sintomatici marginali e non sono efficaci nel prevenire o modificare la malattia. La progressione della patologia non è ben nota, ma si pensa sia, almeno in parte e per alcune forme di AD, collegata all'alterato metabolismo delle proteine β -amiloide e tau, che si manifesta come accumulo di placche di β -amiloide e di grovigli neurofibrillari di tau (NFT) nel cervello.

Anche le cause dell'AD non sono ancora note. Circa l'1% delle forme familiari a esordio precoce ha un'ereditarietà di tipo autosomico dominante dovuta alle mutazioni di tre geni principali, APP (Proteina Precursore dell'Amiloide), Presenilin 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2). La maggior parte dei casi di AD a esordio tardivo ha invece una patogenesi multifattoriale, con una consistente componente genetica che contribuisce, insieme a fattori metabolici, come la insulino-resistenza, e ambientali quali dieta ed esercizio fisico alle manifestazioni fenotipiche della malattia. Lo studio delle forme a esordio precoce, sebbene rare, ha plasmato l'attuale comprensione della fisiopatologia e della storia naturale dell'AD, nonché lo sviluppo dei target terapeutici e la progettazione degli studi clinici. Rimane però da stabilire quanti dati che provengono dallo studio delle forme autosomiche dominanti possano essere estrapolati alle forme sporadiche.

Uno degli approcci terapeutici attualmente in valutazione consiste nella rimozione di frammenti del peptide beta-amiloide ($A\beta$) dal cervello mediante l'utilizzo di anticorpi anti- $A\beta$. L'immunoterapia $A\beta$ si sta rivelando una strategia di trattamento potenzialmente promettente sulla base della neuropatologia umana e degli studi pre-clinici. Nella vaccinazione attiva contro $A\beta_{42}$, i pazienti ricevono iniezioni dello stesso antigene, nella vaccinazione passiva sui pazienti si utilizzano anticorpi monoclonali (mAb) contro varie porzioni dei peptidi β -amiloidi (solubili, depositati, oligomerici).

L'immunizzazione attiva e l'immunizzazione passiva contro la proteina beta-amiloide in modelli di topi transgenici hanno determinato un aumento della clearance dei depositi di placche amiloidi e il miglioramento delle prestazioni cognitive, mentre il *brain imaging* e gli studi neuropatologici suggeriscono che l'immunoterapia attiva e passiva anti- $A\beta$ potrebbe, forse,

ridurre la quantità di β -amiloide depositata in placche o solubile nel cervello dei malati di Alzheimer⁶⁶.

L'AN1792 è stato il primo prodotto di immunoterapia attiva per l'AD che utilizzava un frammento di aminoacido ($A\beta$ 42) come immunogeno; tuttavia, uno studio di fase 2 del vaccino anti-amiloide è stato interrotto per la comparsa di meningoencefalite in un piccolo sottogruppo di pazienti. Nonostante questa battuta d'arresto, il follow-up a lungo termine dei pazienti immunizzati con AN1792 ha mostrato una riduzione del declino funzionale nei pazienti *responder* all'anticorpo, sostenendo l'ipotesi che l'immunoterapia $A\beta$ potesse avere benefici funzionali a lungo termine. A questo proposito, sono in fase di sviluppo nuovi immunogeni con sequenze peptidiche più brevi che possono evitare risposte autoimmuni all' $A\beta$ 42.

Tra gli immunoterapici passivi, sono stati deludenti i risultati di due studi clinici di fase 3 di grandi dimensioni in pazienti con AD di gravità lieve e moderata che hanno impiegato bapineuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato mirato alla sequenza N-terminale di $A\beta$: l'effetto terapeutico desiderato non è stato raggiunto⁶⁷.

Anche solanezumab, (anticorpo monoclonale sviluppato contro le forme monomeriche solubili di $A\beta$ e diretto alla regione media di $A\beta$), non ha raggiunto gli *endpoint* primari in due studi di fase 3 in pazienti con AD di gravità lieve e moderata. È attualmente in corso un altro studio di fase 3 con solanezumab in pazienti con AD lieve sulla base dei risultati incoraggianti riscontrati nell'analisi statistica di questo sottogruppo⁶⁸.

Altri approcci più recenti, come la co-somministrazione sistemica di cliochinolo e vaccini $A\beta$ 42, riducono in modo significativo la presenza di depositi $A\beta$ nel cervello di topi transgenici con AD. Nei modelli non-roditori, un rapido miglioramento della disfunzione cognitiva nel cane con immunoterapia amiloide suggerirebbe l'importanza nell'uso del modello canino per testare i vaccini per l'AD.

La cosiddetta "mutazione artica" comporta la formazione di protofibrille solubili di $A\beta$, un tipo di $A\beta$ che si è rivelato neurotossico (più delle fibrille insolubili) e che sembra presente in tutti i casi di AD. Un anticorpo monoclonale, mAb158, è stato sviluppato per raggiungere le protofibrille di $A\beta$ con elevata selettività (almeno 1.000 volte più elevata per le protofibrille rispetto ai monomeri di $A\beta$). Una versione umanizzata dell'anticorpo mAb158, BAN2401, è ormai in corso di sperimentazione clinica di fase 2b senza che si siano verificati per il momento gravi problemi di sicurezza nei trial clinici precedenti di fase 1 e 2bis. Esperienze dal campo indicano l'importanza di iniziare precocemente il trattamento nel corso della malattia e di arricchire la popolazione degli studi migliorando l'accuratezza diagnostica. Infatti, nello studio in corso viene utilizzata la PET dell'amiloide per arricchire la popolazione dei pazienti

⁶⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483498>.

⁶⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24490853>.

⁶⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981190>.

in una fase precoce⁶⁹. BAN2401 è un candidato promettente per l'immunoterapia A β nella fase precoce dell'AD. Altri sforzi incoraggianti sull'immunoterapia, nonché nel campo delle piccole molecole offrono una cauta speranza che terapie davvero innovative possano arrivare per la AD in futuro⁷⁰.

La seconda generazione di vaccini attivi A β (CAD106, ACC-001, e Affitope ADO2) e le nuove immunoterapie passive anti-A β (gantenerumab e crenezumab) sono state sviluppate e sono in fase di sperimentazione clinica (CAD106, ACC-001, e Affitope ADO2 sono in fase 2). Gantenerumab e crenezumab sono in fase di sperimentazione in studi clinici che arruolano pazienti con AD lieve e soggetti cosiddetti prodromici con alterazioni cognitive iniziali. Inoltre gantenerumab e solanezumab sono in studio anche in pazienti pre-clinici con mutazioni autosomiche dominanti da AD, ma senza sintomi cognitivi.

Finora, i limiti maggiori dell'immunizzazione A β includono lo sviluppo di encefalite, il mancato miglioramento clinico e l'assenza di effetto sui grovigli neurofibrillari (NFTs) che è un'altra caratteristica neuropatologica importante dell'AD. Altri punti critici riguardano la progettazione degli studi e diverse variabili essenziali per ottimizzare i disegni dei trial e migliorare le condizioni dei partecipanti.

A causa del ruolo centrale degli NFTs nella demenza, l'immunoterapia che mira a tali aggregati di proteine Tau è un'area importante della ricerca. In particolare, l'immunoterapia attiva che mira all'epitopo phospho-Ser422 è risultata efficiente, con conseguente clearance della proteina Tau e miglioramento dei deficit cognitivi causati dalla patologia correlata alla proteina Tau in un ben definito modello transgenico. Come per gli oligomeri A β , il ruolo presunto degli oligomeri dei filamenti Tau nella fisiopatologia dell'AD ha portato a indagarli come potenziali bersagli di immunoterapia per l'AD e per le patologie correlate alla proteina Tau. Nel loro insieme, questi risultati suggeriscono che le immunoterapie che mirano soltanto all'A β possono non essere sufficienti per modificare la malattia. A tal fine, i ricercatori hanno anche cominciato a verificare se l'immunoglobulina endovenosa (IVIG) possa essere utilizzata come una strategia immunoterapica alternativa⁷¹.

IVIG è una miscela di anticorpi umani naturali (immunoglobuline G) derivati dal plasma di volontari sani giovani. In particolare, IVIG è stato utilizzato per quasi mezzo secolo per deficienze immunitarie umorali primarie e sindromi autoimmuni e, più recentemente, per una serie di disturbi neurologici come la poliradiculoneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica e la sindrome di Guillain-Barré. Il razionale per l'utilizzo di IVIG per il trattamento dell'AD si fonda su una serie di ragioni. Si è visto che IVIG presenta elevati livelli di anticorpi

⁶⁹ Come da noi suggerito nel lavoro "Qualification opinion of novel methodologies in the prodementia stage of Alzheimer's disease: Cerebrospinal-fluid related biomarkers for drugs affecting amyloid burden – Regulatory considerations by European Medicines Agency focusing in improving benefit/risk in regulatory trials", *European Neuropsychopharmacology* [2011] 21, 781-788.

⁷⁰ <http://www.alzres.com/content/6/2/16>.

⁷¹ <http://www.eurekaselect.com/123950/article#>.

contro diverse conformazioni di monomeri e aggregati A β , ma il suo repertorio di anticorpi naturali potrebbe anche essere utilizzato per normalizzare la componente infiammatoria dell'AD. Il profilo di sicurezza di IVIG per altre malattie ha anche mitigato le preoccupazioni per la sperimentazione clinica sull'AD. Tuttavia, nonostante la promessa iniziale degli studi clinici di fase 1 e 2 condotti in Germania e negli Stati Uniti, un recente studio multicentrico di fase 3 in doppio cieco su 390 soggetti, chiamato Gammaglobulin Alzheimer's Partnership (GAP), non ha soddisfatto gli *endpoint* primari del rallentamento cognitivo e del declino funzionale. I risultati dello studio GAP supporterebbero il profilo di sicurezza positivo di IVIG e hanno mostrato potenziali effetti benefici per sottogruppi pre-specificati con AD moderata e con vettore apoE4. In concomitanza con questi studi clinici, diverse sperimentazioni pre-cliniche hanno dimostrato che IVIG è neuroprotettivo contro la tossicità A β in vitro e migliora la *clearance* di A β ex vivo mediata da microglia, mentre la somministrazione in vivo di IVIG riduce l'infiammazione in topi transgenici AD. Il meccanismo d'azione di IVIG è tuttora di grande interesse e rimane da verificare la misura in cui dosi ottimizzate di IVIG fornite con sufficiente anticipo nella traiettoria della patologia potrebbero rivelarsi utili per modificare la progressione della malattia, quando ancora possiamo farlo.

6. Oltre i limiti della scienza?

La storia dell'uomo è il racconto della volontà di superarsi, di migliorarsi, di sperimentare su se stesso. Un desiderio che concretamente si traduce nell'assunzione di sostanze o nell'utilizzo di dispositivi esterni che potenziano le caratteristiche e le facoltà umane. L'utilizzo di trattamenti farmacologici da parte di individui sani per aumentare le proprie performance cognitive o di impianti neurali per la stimolazione di certe aree del cervello sono due facce della stessa medaglia. Il Neuro-Enhancement (NE), è una realtà riconosciuta a livello globale, la cui dimensione è ancora ignota e le cui implicazioni danno vita a diversi problemi, soprattutto di natura etica e regolatoria, non ancora risolvibili.

6.1 Tra realtà e fantascienza: i progressi nel campo degli impianti neurali

6.2 Il potenziamento della performance cerebrale tra problemi Etici e Regolatori

6.1 Tra realtà e fantascienza: i progressi nel campo degli impianti neurali

Chip di memoria che permettono di ricordare perfettamente tutto ciò che si legge, interfaccia Internet impiantate nel cervello che traducono i pensieri in ricerche *on-line*, wafer su strati solidi retinici che permettono di vedere perfettamente al buio, impianti cocleari che consentono di ascoltare qualsiasi conversazione in un ambiente rumoroso e così via. Non si tratta di fantasie uscite dalla penna di Philip K. Dick, scrittore visionario, autore di numerosi romanzi di fantascienza da cui il cinema ha attinto a piene mani, ma di una realtà che potrebbe essere non molto lontana: il connubio tra uomo e macchina si sta realizzando.

A differenza dei *pacemaker*, delle corone dentali o delle pompe insuliniche impiantabili, le protesi neurali, dispositivi in grado di ripristinare o completare le capacità della mente tramite sistemi elettronici inseriti direttamente nel sistema nervoso, cambiano il modo in cui si percepisce il mondo e ci si muove attraverso di esso: nel bene o nel male, questi dispositivi diventano parte di noi stessi.

In realtà, le protesi neurali non sono propriamente una novità. Gli impianti cocleari o “orecchi bionici” trasmettono informazioni sensoriali al sistema nervoso e sono di fatto neuroprotesi; in commercio da oltre tre decenni sono stati utilizzati da circa 300.000 pazienti non udenti di tutto il mondo. Concettualmente simili, gli impianti di protesi retinica realizzati da un gruppo di ricercatori di una società californiana permettono di riacquistare una certa funzione visiva. I risultati di un importante studio che dimostra la loro efficacia sono stati pubblicati sulla rivista *Frontiers in Neuroprosthetics* nel 2012 e, dopo l'autorizzazione del dispositivo negli Stati Uniti e in Europa, già diverse decine di pazienti hanno riacquisito una certa funzione visiva grazie a essi. Il dispositivo è composto da minuscoli elettrodi collegati alla retina in grado di captare informazioni visive attraverso una micro-telecamera montata su un paio di occhiali speciali; le immagini riprese sono inviate a un ricevitore che, grazie a un processore, decodifica il segnale video. Queste informazioni sono inviate a un'antenna in grado di comunicare con gli elettrodi, che trasmettono segnali in grado di stimolare i nervi ottici, responsabili del “passaggio” delle immagini dagli occhi al cervello.

Un altro tipo di impianto ormai comune, utilizzato da migliaia di pazienti affetti da morbo di Parkinson in tutto il mondo, è un neurostimolatore che invia impulsi elettrici in profondità nel cervello, attivando alcuni dei meccanismi coinvolti nel controllo motorio. Gli elettrodi o elettrocatereteri vengono posizionati all'interno del tessuto cerebrale e collegati da un filo che corre verso una batteria sotto la pelle; recentemente è stata sviluppata una nuova tecnica chirurgica per l'impianto degli elettrodi che utilizza i progressi nella diagnostica per immagini, illustrata in un articolo sul *Journal of Neurosurgery*. L'effetto dell'impianto è quello di ridurre o eliminare i tremori e i movimenti rigidi dovuti al morbo di Parkinson (anche se, purtroppo, il dispositivo non arresta la progressione della malattia). Prove sperimentali sono in corso per

testare l'efficacia di tale "stimolazione cerebrale profonda" per il trattamento di altri disturbi. La stimolazione elettrica può anche migliorare alcune forme di memoria, come hanno mostrato il neurochirurgo Itzhak Fried e i suoi colleghi dell'Università della California, Los Angeles, in un articolo pubblicato nel 2012 nel *New England Journal of Medicine*. Secondo Fried, il segreto per la memorizzazione "eterna" è stimolare l'ippocampo, una regione cerebrale deputata proprio alla costruzione della memoria a lungo termine. Utilizzando una configurazione simile a un videogioco in cui i pazienti si immedesimavano con un tassista costretto a ricordare strade intricate della città, salita e discesa dei suoi clienti, i ricercatori hanno ottenuto un inaspettato risultato: i pazienti riuscivano a orientarsi molto meglio, riconoscevano i punti di riferimento e svolgevano nelle varie strade con molta agilità.

Non tutti gli impianti cerebrali funzionano stimolando direttamente il cervello. Alcuni lavorano invece leggendo i segnali del cervello, per interpretare, ad esempio, le intenzioni di un utente paralizzato. Sistemi ottimali di protesi neurali dovrebbero cercare di fare entrambe le cose. Quanto siamo vicini ad avere a disposizione dispositivi del genere? Per iniziare, gli scienziati, i medici e gli ingegneri dovrebbero trovare il modo più sicuro e affidabile per l'inserimento di sonde nel cervello delle persone. Per ora, l'unica opzione è quella di praticare piccoli fori at-

traverso il cranio e inserire lunghi e sottili elettrodi fino a raggiungere le loro destinazioni all'interno del cervello: questo porta però a rischi di infezione. I dispositivi esterni, come le calotte o le cuffie che permettono di svolgere semplici operazioni sfruttando l'intensità delle onde cerebrali, utilizzate per controllare cellulari e personaggi dei videogiochi con applicazioni anche in campo medico, non presentano questi rischi ma sono anche molto meno efficaci. Interfacce cervello-macchina devono essere inserite direttamente nel cervello per poter raccogliere i segnali provenienti dalle cellule nervose, ma esistono difficoltà legate alla relativamente breve durata di tali dispositivi. Parte del problema è meccanico: un impianto che si muove anche di un millimetro può diventare inefficace;



un'altra parte del problema è biologica: l'impianto deve essere non tossico e biocompatibile, in modo da non provocare una reazione immunitaria. Deve essere anche piccolo abbastanza per essere completamente chiuso all'interno del cranio e deve avere un basso consumo energetico.

Molti ricercatori stanno cercando di superare questi problemi; tra questi, gli ingegneri elettronici Michel Maharbiz e José Carmena e i loro colleghi dell'Università della California, Berkeley, che stanno sviluppando un'interfaccia cerebrale *wireless*, una sorta di "polvere neurale": migliaia di microsensori biologicamente neutrali, dell'ordine di un decimo di millimetro, convertono segnali elettrici in ultrasuoni che possono essere letti al di fuori del cervello. Ancora una volta, la realtà sposa la fiction: i due ingegneri sono stati infatti chiamati a collaborare all'ultimo film di Wally Pfister, "Transcendence", un thriller fantascientifico sull'intelligenza artificiale. Ma qui non si tratta solo di tempo libero e intrattenimento: come ha affermato lo stesso Michel Maharbiz, «una volta che si riusciranno a realizzare impianti stabili e duraturi per gli adulti sani, molte gravi disabilità saranno perennemente curabili». A milioni di pazienti gli impianti neurali cambieranno letteralmente la vita.

Supponendo che saremo capaci di superare barriere di bioingegneria, la prossima sfida sarà interpretare le informazioni complesse derivanti dai circa 86 miliardi di minuscole cellule nervose che compongono il cervello. Siamo già in grado di farlo, ma in modo limitato.

Sulla base di decenni di ricerca in primati non umani, John P. Donoghue, Leigh R. Hochberg e i loro colleghi della Brown University hanno creato un sistema in grado di decodificare i segnali neurali e che consente di controllare dispositivi robotici con il pensiero. Un piccolo chip, costellato di circa 100 cavi aghiformi, viene inserito nella parte della neocorteccia che controlla il movimento; i segnali motori sono alimentati da un computer che li decodifica e li distribuisce ai dispositivi robotici esterni. In uno studio pubblicato dai ricercatori della Brown University su *Nature* sono stati mostrati i risultati su due pazienti paralizzati da tempo a causa di un ictus, una donna di 58 anni e un uomo di 66; in particolare, la donna è stata in grado di raggiungere e sorseggiare una bibita da sola per la prima volta dopo quasi 15 anni. Si sta ora valutando la sicurezza e la fattibilità di questa interfaccia cervello-computer, chiamata *BrainGate*, destinata a mettere robotica e tecnologie innovative sotto il diretto controllo della mente umana.

Per ora guidare un braccio robotico in questo modo è scomodo e faticoso: siamo lontani da impianti neurali con la precisione e la reattività di una tastiera di computer. C'è bisogno di strumenti più precisi che conducano a una comprensione più dettagliata dei diversi tipi di cellule nervose e di come esse si incastrano in circuiti complessi. Ad esempio, le immagini ottenute dalla risonanza magnetica funzionale non hanno sufficiente risoluzione per darci una vera padronanza del codice neurale; ogni voxel in una ecografia del cervello contiene da mezzo milione a un milione di neuroni, ma occorrerebbe calibrarsi sul singolo neurone.

Uno degli strumenti più promettenti in questo senso è l'optogenetica, derivante dal connubio tra ottica e biologia molecolare: questa tecnica usa la luce per attivare o inibire neuroni che, essendo geneticamente ingegnerizzati, riescono a rispondere in modo preciso ed efficace alla luce. I progressi della biologia molecolare, delle neuroscienze e dell'elettronica porteranno quasi sicuramente, nel tempo, a impianti più piccoli, più intelligenti, più solidi ed efficienti. Arriverà un momento in cui gli impianti neurali non saranno utilizzati esclusivamente per gravi problemi come paralisi, cecità o amnesia, ma saranno usati da persone con disabilità meno traumatiche. Saranno magari impiegati per potenziare le prestazioni di persone sane, per migliorare la memoria, la concentrazione mentale, persino l'umore.

Un programma in corso alla *Defense Advanced Research Projects Agency* (DARPA) del Pentagono per lo sviluppo di nuove tecnologie per uso militare, sta già sostenendo il lavoro su impianti cerebrali che migliorano la memoria per aiutare i soldati feriti in guerra, e da qui a ottenere dei "supersoldati" il passo è breve. Si arriverà forse agli "amplificati", già immaginati dallo scrittore Daniel Wilson, coloro con le capacità cerebrali amplificate dalle tecnologie, che primeggeranno nella vita quotidiana, nella scienza, nello sport e nei conflitti armati? Queste differenze sfideranno la società in nuovi modi, e apriranno possibilità che a malapena possiamo immaginare.

Come ha detto William Gibson, scrittore di fantascienza ed esponente del cyberpunk, «Il futuro è già qui, solo che è mal distribuito».

6.2 Il potenziamento della performance cerebrale tra problemi Etici e Regulatori

La storia dell'uomo può essere raccontata anche attraverso la tensione al superamento dei propri limiti, a spostare sempre più in là il confine tra ciò che è e ciò che potrebbe essere. Molte delle acquisizioni che hanno cambiato per sempre il modo di vivere e interpretare il mondo – dalla capacità di costruire utensili, all'invenzione della stampa, a Internet, alle biotecnologie – rispondono in qualche modo a questa esigenza di andare oltre. In questi ultimi anni, però, il desiderio di migliorare la condizione umana ha assunto delle forme diverse che richiedono una riflessione più profonda sia di tipo etico che scientifico-regolatorio. Non si assiste più, infatti, come accaduto sino a un passato recente, alla ricerca di modalità per piegare l'ambiente alla volontà e alle necessità dell'uomo, vale a dire ciò che è comunemente riconosciuto come "progresso", ma al tentativo di adattare l'uomo-nuovo all'"ambiente-uomo" (uomo su uomo) agendo direttamente sul cervello per realizzare il desiderio, universale, di migliorare davvero e una volta per tutte le proprie performance cognitive. **Intervenire sul corpo fisico e psichico per realizzare il sogno antico di avere prestazioni superiori, essere più abili, più efficienti, prolungare la vita e avere un fine vita sempre "intelligente".**

Si discute da tempo su questi temi in tutte le arene, culturali, politiche, scientifiche in cui si estrinseca l'agire umano. Come non ricordare il film cult "Blade Runner", in cui erano rappresentati i Nexus-6, mutanti programmati per avere prestazioni superiori; o le ricerche sull'intelligenza artificiale, o le applicazioni molto attese delle nanotecnologie. Sul potenziamento del cervello, noto anche come *Neuro-Enhancement* (NE), è attualmente in corso un dibattito a livello globale perché le implicazioni che ne derivano producono problemi non ancora risolvibili. Da un lato, infatti, sono disponibili trattamenti farmacologici in grado di migliorare sintomi di patologie esistenti, come il Disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), che aumentando i livelli di attenzione, incidono sull'attività cognitiva in modo positivo; dall'altro, vi è il ricorso da parte di persone sane a trattamenti come ad esempio psicostimolanti o antidepressivi, per aumentare le performance professionali, sportive e anche sociali. Nel primo caso, l'impiego dei farmaci per la cura dell'iperattività, quando la diagnosi è certa e la terapia ben fatta, cambia la vita di tanti bambini consentendogli di raggiungere traguardi che altrimenti sarebbero stati preclusi: la laurea, la patente, una vita sociale, familiare e lavorativa normale. Particolare rilievo nei risultati ottenibili riveste la precocità del trattamento, la sua somministrazione durante il periodo di neurosviluppo. Se l'accesso alla cura avviene in modo tardivo, molte tappe, come ad esempio i livelli di scolarità raggiungibili, potrebbero essere precluse, compromettendo la capacità del bambino o dell'adolescente di autodeterminarsi nel futuro secondo le proprie attitudini.

Nel secondo caso, invece, il NE riguarda persone sane che decidono di esporsi a rischi, di effetti collaterali e dipendenze, prescindendo dal classico concetto di cura. Ciò apre problemi

di natura etica, scientifica e regolatoria. Per ora, l'efficacia nelle persone sane è stata dimostrata solo in situazioni sperimentali estremamente controllate. Si tratta dunque di valutare, in base allo stato attuale delle conoscenze, quale sia il reale profilo rischio/beneficio e quale il vero valore aggiunto. Sono problemi da affrontare con un orizzonte ampio che preveda l'armonizzazione della definizione di NE, ancora eterogenea, delle popolazioni da studiare, della misurazione dell'efficacia e della durata nel tempo dell'azione terapeutica. Bisogna convergere sugli *endpoint*, sull'impatto sulla qualità di vita e acquisire conoscenze su cosa accade quando, ad esempio, si dovesse interrompere per qualunque ragione l'assunzione di tali sostanze.

È necessario infine valutare la sicurezza di un loro impiego a lungo termine; ci sono inoltre profonde differenze tra i vari Paesi sul livello di manipolazione chimica ammessa, sulla possibilità di sperimentare su se stessi in modo più o meno estremo. Queste sono le tematiche da affrontare a livello mondiale, per le quali occorre condividere i dati e le conoscenze poiché si tratta di ricerche riservate, almeno da principio, a piccoli numeri di pazienti e solo la capacità di fare *network* a livello globale consentirà di acquisire risultati rilevanti per successive analisi. Questo è uno di quegli esempi in cui c'è dunque bisogno di un riposizionamento della Scienza con la S maiuscola all'interno dei processi decisionali regolatori, di destinare maggiori risorse alla ricerca sperimentale e di ottimizzare la nostra capacità di introdurre tempestivamente i risultati della ricerca pre-clinica nella pratica clinica. Siamo permeati da una cultura umanistica che ha portato il nostro Paese a distinguersi nel mondo, ma negli ultimi anni ci troviamo di fronte a una deriva culturale che tende a escludere le conoscenze tecniche dai processi decisionali fino a un deficit di alfabetizzazione scientifica preoccupante, che paradossalmente orienta l'opinione pubblica verso una regressione conservatrice, dominata da pur comprensibili derive emotive di fronte a processi naturali come la malattia, la scelta di stili di vita o l'atteggiamento nei confronti dei farmaci e delle terapie.

Il *Neuro-Enhancement* dovrà confrontarsi con un'altra straordinaria capacità del cervello umano, quella di immaginare cose che ancora non sono reali; la corteccia frontale sa infatti simulare situazioni inesistenti alimentando in questo modo proprio la naturale tensione dell'uomo a spingere in avanti i propri limiti. Ma bisogna stare attenti a non superare quelli imposti dalla fisiologia umana, come la necessità del sonno o del cibo, perché quando si interferisce a lungo con gli *hardware* fondamentali della biologia si deve essere preparati a pagarne le conseguenze. Stiamo pur sempre parlando del cervello umano, ed è su questo organo, il più delicato e sofisticato del nostro organismo, che in ultima analisi agisce il NE. Non esistono nella storia e nella clinica evidenze di soggetti in *enhancement* perenne forse perché, citando la celebre frase proprio di "Blade Runner": «La luce che arde col doppio di splendore brucia per metà tempo». Esistono delle riflessioni etiche da affrontare, a partire dal livello di autode-terminazione da garantire in rapporto al livello di assistenza da erogare e agli eventuali costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Esiste il problema del livello di conoscenza necessario per assumere con consapevolezza la decisione informata di sottoporsi a tali terapie anche in assenza di malattia. Sono infine necessarie verifiche per comprendere l'eventuale presenza di interventi manipolatori a fini commerciali. L'eventuale accesso ai NE quando mai arriveranno alla valutazione regolatoria non potrà quindi che essere collegato a Registri di Monitoraggio dedicati al fine di rilevare il maggior numero di dati il più omogenei possibile. In psicofarmacologia si tratta di un problema ricorrente poiché esiste una grande variabilità nell'espressione fenomenologica della stessa malattia e manifestazioni sintomatologiche comuni a diverse diagnosi.

Un altro aspetto, non meno importante, riguarda la valutazione di terapie sulle quali non saranno forse a breve disponibili dati certi di sicurezza ed efficacia in volontari sani per periodi di tempo molto lunghi, potenzialmente sino a decenni, che potrebbero rappresentare il periodo del loro utilizzo nella vita reale. Forse è ancora presto per parlarne, ma quando dovessero arrivare, questi trattamenti saranno una sfida scientifica e regolatoria mai affrontata prima.

7. La difesa della scienza regolatoria

*Il percorso compiuto dalla medicina e dalla farmacologia dai loro inizi a oggi è il racconto di uno sviluppo impetuoso ma non certamente lineare. Una storia che nasce assieme all'uomo e si nutre della curiosità di quest'ultimo nei confronti di quegli elementi (piante, frutti, estratti e pozioni) capaci di provocare un'alterazione della propria condizione. È noto che il termine *phármakon* era utilizzato nell'antica Grecia sia con il significato di "medicamento" che con quello di "veleno", a testimonianza dei primi incerti passi della scienza medica in Occidente. Diversi secoli più tardi il quadro appare notevolmente trasformato; a poco più di 70 anni dai primi utilizzi della penicillina, il mondo farmaceutico sta metabolizzando il contributo della genetica e della genomica, della fisica quantistica e dei Big Data. Dalle piccole molecole siamo arrivati ai farmaci biotecnologici capaci di agire su bersagli personalizzati, mentre all'orizzonte si affacciano ulteriori rivoluzioni che ridefiniranno ulteriormente i confini di ciò che definiamo "terapia". Nonostante tutto ciò, la componente "magico-sacerdotale" della medicina dei primordi non è stata affatto eradicata. Con cadenza periodica affiorano sui media di tutto il mondo notizie riguardanti trattamenti, protocolli e rimedi "miracolosi". A guardare con attenzione si possono scorgere alcuni tratti che li accomunano. Il carattere aneddotico delle osservazioni, la presenza di figure carismatiche, la contrapposizione di una presunta verità esoterica, condivisa solo all'interno della cerchia degli iniziati, alle conoscenze validate dalla "scienza ufficiale". Il rifiuto del metodo scientifico e delle istituzioni è un filo rosso che serpeggia nella nostra società e collega molti movimenti con istanze e obiettivi differenti. Dalla tentata deregolamentazione delle terapie avanzate al rifiuto della vaccinazione, l'intervento sanitario di maggiore successo della storia secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità e arma che ci ha permesso di debellare malattie considerate mortali sino al secolo scorso, gli esempi non mancano. Tra i compiti di un'Agenzia regolatoria come AIFA rientra anche la difesa della scienza e dei suoi principi fondanti e la cronaca di questi ultimi anni è ricca di battaglie in cui la voce dell'Agenzia si è levata contro coloro che intendevano screditare e delegittimare le Istituzioni sanitarie e operavano in contrasto con le norme italiane e internazionali. Una delle vicende più eclatanti, sia per la gravità degli eventi che per l'enorme eco mediatica che ha suscitato, è stata il "caso Stamina". Dopo un inizio in sordina e qualche citazione nelle cronache locali, si è rapidamente trasformato in un groviglio giuridico-mediatico-istituzionale di proporzioni gigantesche, che ha assunto connotazioni drammatiche e ha dato vita a un dibattito che con un eufemismo si può definire "molto acceso". All'interno di questa pubblicazione sono raccolti molti dei testi che AIFA ha voluto dedicare, esponendosi in prima persona attraverso i suoi rappresentanti istituzionali o amplificando la voce dei maggiori scienziati italiani e internazionali, che a più riprese si sono scagliati contro le gravi violazioni della "pseudoscienza predatoria". Tra le parole chiare e inequivocabili della prima ordinanza nella storia dell'AIFA, quella emessa nel maggio del 2012 per vietare "prelievi, trasporti, manipolazioni, colture, stoccaggi, e somministrazioni di cellule umane presso gli Spedali Civili di Brescia in collaborazione con Stamina Foundation Onlus" (che poi – si scoprirà anche questo – non era neppure una*

Onlus!), sino a quelle che ricostruiscono la conclusione giudiziaria, ci passa un Paese intero. Emerge una fotografia dell'Italia, delle sue fragilità e dei suoi punti di forza, della sua innegabile tendenza a danzare sull'orlo dell'abisso e della capacità di aggrapparsi alle forze e alle energie dei suoi cittadini migliori per scongiurare la caduta. Dagli editoriali pubblicati emergono questioni cicliche, fantasmi che si rincorrono e ci ricordano le pagine più buie della nostra storia dal punto di vista del rispetto delle regole scientifiche. Si possono trarre, dagli avvenimenti degli ultimi decenni, spunti e moniti importanti, da tenere bene a portata di mano per il momento in cui, in un prossimo futuro, nuovi tentativi di propagandare trattamenti fasulli e strumentalizzare la sofferenza potrebbero, fatalmente, riaffacciarsi all'orizzonte. Come scriveva l'esponente del realismo critico George Santayana «coloro che non ricordano il passato sono condannati a ripeterlo», se al ricordo si aggiunge l'analisi dettagliata di ciò che è accaduto si dispone di una potente immunizzazione nei confronti del virus della pseudoscienza.

- 7.1.a Il progresso scientifico non può essere fermato dalle emozioni
- 7.1.b “Cure miracolose”: la voce dei pazienti nella Guida “Non ho nulla da perdere a provarlo”
- 7.1.c Dal Metodo Di Bella a quello Stamina: la chiarezza prima di tutto
- 7.1.d Di Bella e Stamina: tra sprechi e illusioni
- 7.1.e Caso Stamina: condannati i truffatori di speranze
- 7.1.f AIFA su sentenza Stamina: “solo verifica scientifica stabilisce validità delle cure”
- 7.1.g La Corte europea dei diritti dell'uomo stabilisce che l'evidenza scientifica deve supportare le terapie compassionevoli
- 7.1.h Perché non siamo riusciti a fermare subito Stamina
- 7.1.i Le staminali come grimaldello per indebolire il sistema regolatorio – Bianco e Sipp su *Nature*
- 7.1.l Cattaneo e Corbellini su *Nature*: prendere posizioni contro la pseudoscienza
- 7.1.m Caso Stamina: cronaca di una decisione annunciata

7.2 Non solo Stamina: Mickey Mouse, l'ideologia e il morbillio

7.1.a Il progresso scientifico non può essere fermato dalle emozioni

Non esiste ancora un modello in grado di sostituire la sperimentazione sugli animali, ma si arriva a questo tipo di test solo dopo aver appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici.

Dopo le minacce ricevute da Caterina Simonsen, la ragazza di 25 anni colpita da 4 malattie rare che ha dichiarato di essere viva grazie alla sperimentazione sugli animali, e in seguito alle richieste di questi giorni di inserire sulle confezioni dei farmaci particolari diciture relative ai test effettuati sugli animali e sull'uomo, **ritengo doveroso ribadire l'importanza degli studi sugli animali e chiarire che i farmaci non sono prodotti di consumo ordinario e dunque sulle loro confezioni non è possibile riportare di volta in volta avvertenze diverse che non siano concordate e univoche a livello internazionale.** Vanno rispettate norme ben precise, secondo cui nessuna Agenzia regolatoria al mondo può autonomamente decidere cosa scrivere sulle confezioni di un prodotto medicinale. In particolare, nel nostro Paese siamo tenuti al rispetto di un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano (cui è stata data attuazione con il Decreto Legislativo n. 219 del 2006), che prevede, per ogni medicinale che abbia completato tutte le fasi di studio previste dalle sperimentazioni non cliniche e cliniche, prima del rilascio da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) la Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

Nessun medicinale può essere infatti commercializzato in Italia senza l'autorizzazione dell'AIFA, autorità regolatoria chiamata a tutelare la salute pubblica, assicurando la qualità, la sicurezza e l'efficacia di tutti i medicinali in commercio. Nel momento in cui l'AIC è concessa, questa diviene la carta d'identità del farmaco, poiché stabilisce il nome del medicinale, la sua composizione, la descrizione del metodo di fabbricazione, le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e le reazioni avverse, la posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione, le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione e per la somministrazione ai pazienti, un modello dell'imballaggio esterno, la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente, e soprattutto il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo. **Questi ultimi sono gli unici documenti ufficiali che consentono di conoscere le principali caratteristiche dei medicinali autorizzati in Italia e sono disponibili anche on-line, dal 13 novembre 2013, nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA, la prima banca dati certificata e aggiornata in tempo reale.**

Anche in questo caso sia il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto che il Foglio Illustrativo (che riporta le informazioni in un linguaggio più semplice per il cittadino) devono essere compilati secondo regole inequivocabili, in maniera conforme all'allegato 2 del Codice comunitario. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è infatti strutturato secondo un modello prestabilito, identico in tutta Europa e usato in forme analoghe anche in Paesi extraeuropei. Al suo

interno si trova una sezione dedicata specificatamente ai dati pre-clinici di sicurezza, quelli cioè ottenuti in animali da laboratorio. Nell'ambito dei medicinali per uso umano la sperimentazione sugli animali è fondamentale, in tutti i Paesi del mondo, in quanto le metodologie alternative disponibili non sono ancora sufficienti per sostituire completamente le prove eseguite sugli animali, che con l'uomo hanno in comune organi, apparati e mediatori chimici. Essa è pertanto resa obbligatoria dalle attuali normative internazionali e nazionali, che governano lo sviluppo e la commercializzazione dei prodotti farmaceutici e che impongono l'effettuazione di questi test prima di procedere alle prove cliniche sull'uomo. In altre parole, nello sviluppo di un medicinale non si può fare a meno di realizzare una fase sperimentale pre-clinica, basata cioè sullo studio degli effetti e soprattutto della tossicità del potenziale farmaco sull'animale. Allo stato attuale, abolire la sperimentazione animale significherebbe bloccare il progresso medico, ostacolando lo sviluppo di farmaci che potrebbero salvare la vita a milioni di persone (tra cui numerosi bambini).

Per osservare come si comporta e quale è il livello di tossicità di una nuova molecola (come essa viene assorbita e successivamente eliminata in un organismo vivente complesso), per capire ad esempio se un farmaco agisce sul dolore, sul vomito o sulla memoria, non bastano le cellule coltivate in vitro e tantomeno i modelli bioinformatici o computazionali. È invece fondamentale lo studio di modelli animali dedicati. Rigorosi test di sicurezza che coinvolgono alcune specie animali, sempre in condizioni controllate e solo quando è strettamente necessario, consentono di valutare la sicurezza di un farmaco prima che esso sia disponibile per l'uomo e sono dunque indispensabili per evitare delle vere e proprie tragedie. Non dimentichiamo il disastro provocato dalla talidomide, farmaco ipnotico sedativo, che tra il 1958 e il 1960 fu introdotto in 46 diversi Paesi secondo le regole allora vigenti, senza uno specifico studio non clinico mirato alla tossicità riproduttiva e alla teratogenesi, che causò in tutto il mondo la nascita di 10.000 bambini con gravi malformazioni, costringendo a livello globale i governi dei diversi Paesi ad affrontare la questione dell'inadeguatezza della sperimentazione clinica e della necessità di maggiori controlli prima della messa in vendita di nuovi farmaci. Un disastro che sarebbe stato possibile prevedere ed evitare se solo fossero stati eseguiti maggiori test su animali. Da qui l'esigenza di dotarsi di Agenzie regolatorie, di norme, regolamenti e linee guida per la valutazione dei dati sulla sicurezza, la qualità e l'efficacia dei farmaci e il conseguente sforzo comune, volto a razionalizzare le regole per la conduzione degli studi necessari a supportare lo sviluppo di un medicinale, che portò alla nascita nel 1990 a Parigi della Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci a uso umano.

L'attuale processo di approvazione di un farmaco è quindi il frutto delle conoscenze scientifiche acquisite negli ultimi 60 anni e costituisce uno strumento ancora insostituibile per sperimentare e registrare farmaci di qualità, ragionevolmente sicuri ed efficaci per i pazienti.

Si tratta di un processo che richiede l'applicazione di una metodologia internazionalmente codificata, aderente a norme legalmente vincolanti, in conformità a linee guida regolatorie e nel rispetto delle regole di buona pratica di fabbricazione, di laboratorio e clinica.

L'immissione di un farmaco sul mercato è necessariamente preceduta dalla possibilità di sintesi su scala adeguata e dallo sviluppo di idonee forme farmaceutiche, da sperimentazioni farmaco-tossicologiche in vitro e in vivo (sperimentazione non-clinica), e poi da indagini cliniche rigorosamente controllate (fase 1 su volontari sani, fasi 2 e 3 su malati). La sperimentazione non-clinica è rappresentata da studi di farmacodinamica in vitro e in modelli animali non umani, fondamentali per determinare le principali caratteristiche terapeutiche, gli effetti collaterali e la durata dell'azione di un farmaco. Tale fase comprende studi di farmacologia, tossicologia, tossicocinetica e sicurezza farmacologica, con potenziale estensione a studi di farmacocinetica e biodisponibilità. La maggior parte degli animali è impiegata in studi di sicurezza e tossicologia, condotti in siti controllati da ispettori del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità. Inizialmente sono eseguiti gli studi in vitro per comprendere le caratteristiche della molecola chimica da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco (la sostanza viene messa in provetta insieme a colture cellulari o a microrganismi e sottoposta a una serie di test in laboratori altamente specializzati) e, soltanto quando si è appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici, si può passare alla sperimentazione sugli animali (studi in vivo). Essa costituisce, a oggi, un passaggio fondamentale nello sviluppo di un farmaco e un caposaldo degli studi che precedono la sperimentazione sull'uomo.

Ci auguriamo che in un futuro non troppo lontano, grazie ai progressi della scienza medica, si potrà giungere al superamento del modello di ricerca attuale. Quel momento non è purtroppo ancora arrivato e i dati scientifici ci dicono che gli animali restano un modello non sostituibile per la comprensione delle caratteristiche di moltissime patologie e nello sviluppo dei farmaci utili a combatterle. Non possiamo – ancora una volta facendo prevalere delle impressioni emotive spesso false e non controllate – non riconoscere che la ricerca scientifica è una delle massime espressioni dell'ingegnosità umana e che essa concorre a determinare la qualità di vita, il livello di benessere e di competitività di un Paese e di tutti i suoi cittadini.

7.1.b "Cure miracolose":

la voce dei pazienti nella Guida "Non ho nulla da perdere a provarlo"

In risposta alle numerosissime richieste di chiarimenti su come utilizzare la Guida che mette in guardia dalle cure miracolose, l'AIFA chiarisce che il documento è liberamente scaricabile e stampabile (è stato impaginato per stampa su carta normale e per stampe digitali), è libero da diritti d'Autore ma non può essere modificato in nessuna sua parte. *Sense about Science* ha realizzato questa guida lavorando con pazienti, operatori sanitari, medici, infermieri e Istituti

di beneficenza e approfondendo i metodi che si utilizzano per analizzare, alla luce delle evidenze, affermazioni eclatanti e quindi prendere decisioni sulla propria salute.

Alla Guida hanno collaborato associazioni inglesi di pazienti affetti da differenti patologie, dalla sclerosi multipla al cancro, dall'Alzheimer all'epilessia, dalle malattie del fegato alle patologie neurologiche: Alzheimer's Society, Asthma UK, Breakthrough Breast Cancer, British Lung Foundation, British Thyroid Foundation, Cancer Research UK, Core Charity, Epilepsy Research UK, Europe PMC, HealthWatch, INVOLVE, Motor Neurone Disease Association, MS Society, Muscular Dystrophy Campaign, NIHR Diabetes Research Network, Parkinson's UK, UK Cochrane Centre, World Cancer Research Fund e Science Communicated.

«È molto importante che la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti siano basate sull'evidenza, altrimenti saremmo ogni giorno a caccia di arcobaleni». Questa è la testimonianza di Jane Tomlin, una donna affetta da sclerosi multipla, che ha deciso di condividere pubblicamente la sua lotta con questa grave patologia, nel tentativo di mettere in guardia altri pazienti da quelle "cure miracolose" propagate in rete da individui privi di scrupoli e di competenze. Questo e altri resoconti di pazienti sono contenuti in "Non ho nulla da perdere a provarlo", versione italiana ufficiale, realizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco, della Guida "I've Got Nothing To Lose By Trying It".

La filosofia di "Non ho nulla da perdere a provarlo" è quella di un vademecum scritto dai pazienti per i pazienti. La pubblicazione mette a disposizione dei lettori un patrimonio di conoscenze, spesso maturato attraverso delusioni ed esperienze dolorose, che può risultare determinante per evitare che i malati possano compiere degli errori nel momento in cui prendono decisioni delicate per la loro salute.

L'annuncio di un farmaco miracoloso o di una presunta guarigione, infatti, fa più notizia delle affermazioni di migliaia di pazienti che hanno sperimentato sulla propria pelle il fallimento di terapie senza fondamento scientifico e la disillusione che ne consegue, con effetti spesso devastanti. Il fardello emotivo, oltre al costo economico e al tempo perso dietro cure inefficaci e spesso potenzialmente dannose, è il più delle volte sottovalutato. Ma la componente psicologica nell'affrontare la malattia può fare la differenza nel bene o nel male. Per questa ragione, dare voce ai pazienti che hanno provato il fallimento e che, purtroppo, non sempre vengono ascoltati, può essere d'aiuto a chi è disorientato e non sa in chi riporre la propria fiducia. Con la pubblicazione di questo agile vademecum, ricco di suggerimenti utili e di notizie verificate e presentate in modo semplice, l'AIFA ha deciso di arricchire la propria attività di informazione istituzionale dando voce ai malati. La guida "Non ho nulla da perdere a provarlo" raccoglie le esperienze di chi si è imbattuto, sfortunatamente, in falsi missionari di speranza, e ne ha pagato le conseguenze; fornisce inoltre indicazioni sulle fonti più autorevoli da cui trarre informazioni sullo stato della ricerca e sulle sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci, condotte nel rispetto del rigore scientifico.

7.1.c Dal Metodo Di Bella a quello Stamina: la chiarezza prima di tutto

La libertà di scelta della cura presuppone che si tratti di autentica cura e che sia scientificamente testata. L'Agenzia Italiana del Farmaco non solo sostiene con forza ogni iniziativa che abbia realmente e concretamente lo scopo di tutelare i cittadini, ma loda la posizione perfettamente articolata e scientificamente motivata presa dalla Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico della Sicilia in merito al disegno di legge parlamentare della Regione siciliana, secondo cui «sarebbe necessario assicurare il sostegno economico ai pazienti oncologici trattati con il 'Metodo Di Bella' (MDB) residenti in Sicilia, che versino in condizioni di disagio economico».

L'AIFA è infatti convinta che, pur nel rispetto delle autonomie decisionali delle singole Istituzioni, le risorse economiche e culturali che riguardano la salute e le terapie farmacologiche dovrebbero essere investite in modo razionale e giustificato da evidenze mediche. Lo stanziamento di fondi, che nel caso specifico ammonterebbe a 5 milioni di euro, non può e non deve infatti inseguire pressioni emotive o mediatiche che fanno dei cittadini, in questo caso addirittura di coloro che vivono situazioni di disagio economico, prede di decisioni che provano a sconfessare la scienza a totale discapito del Servizio Sanitario Nazionale o Regionale.



Il parere espresso dalla Commissione Regionale per il Prontuario, oltre a essere meritorio di grande attenzione, deve anche rappresentare lo spunto per riflettere sulla pericolosa tendenza a semplificare temi delicati, come quelli che riguardano la salute, al rango di sfide tra tifoserie. La Commissione ha infatti evidenziato che la rimborsabilità della cura «rappresenta un'inutile spesa per il Sistema Sanitario siciliano», che «non esistono ragioni di carattere scientifico per cui un medico in scienza e coscienza possa prescrivere una terapia come il Metodo Di Bella, non solo inefficace ma anche nociva per i pazienti», ma soprattutto che «prescrivere il MDB è un comportamento ingannevole nei confronti dei pazienti».

Parliamo quindi di spese inutili che graverebbero inutilmente sull'SSN senza dare benefici, di assenza di validità scientifica, di raggiro dei pazienti. Se la storia, poi, come pensiamo, ci insegna qualcosa, è allora obbligatorio ricordare che all'epoca la pressione popolare, l'attenzione mediatica e le proteste portarono il Ministro della Sanità ad autorizzare, attraverso un provvedimento urgente, una sperimentazione "forzata" di fase 2 del cosiddetto Metodo Di Bella, a carico del Servizio Sanitario Nazionale che ne decretò l'inefficacia. Situazioni che, tristemente, riecheggiano nelle cronache recenti con la vicenda Stamina.

L'AIFA sostiene altresì la Società Italiana di Farmacologia che si è espressa attraverso un proprio Position Paper sull'argomento. La SIF, testualmente, «esprime ferma opposizione a ogni forma di trattamento che non risponda ai seguenti requisiti: - un forte razionale scientifico pre-clinico; - una caratterizzazione scrupolosa dei principi attivi o componenti cellulari che vengono somministrati; - una valutazione accurata del rischio/beneficio preliminarmente a ogni sperimentazione clinica; - l'esito positivo di una sperimentazione controllata randomizzata e in cieco che, con il suo valore prospettico, dimostri il valore scientifico dei trattamenti».

Il Metodo Di Bella riuscì comunque a diventare, nonostante l'unanimità dei pareri negativi espressi da tutte le Autorità competenti, l'emblema della "libertà di cura", nella sua accezione peggiore ovvero deresponsabilizzata, demagogica e disinformata.

Poco tempo fa il giornalista Corrado Formigli, durante la trasmissione "TvTalk" ha affermato: «Io me ne sono occupato personalmente, allora lavoravo con Santoro. Ho intervistato il prof. Di Bella, ho fatto delle inchieste sui malati, sono andato a Modena a raccontare la fila dei malati di cancro che facevano questo viaggio della speranza e aspettavano di essere ricevuti dal prof. Di Bella. Allora noi facemmo diverse puntate chiedendo che ci fosse libertà di sperimentazione. E poi devo dire che mi sono un po' vergognato, lo confesso, di aver aderito troppo, di essere cascato nella trappola della propaganda dei Di Bella e di essere stato forse un po' affrettato e superficiale».

Un mea culpa importante che sottolinea da un lato la difficoltà di raccontare contenuti complessi senza cadere in facili, e troppo spesso comodi, luoghi comuni, e dall'altro la necessità di comunicare la scienza con rigore.

Ci piace pensare alla libertà, che sia di espressione, di stampa o di cura, come emancipazione, progresso, avanzamento; pensiamo di dover tutelare i pazienti sul piano scientifico con rigore e disciplina perché la medicina è una scienza empirica che deve tuttavia produrre dei dati e dei risultati efficaci e attendibili. Questa tutela si estende anche al campo morale perché la credibilità delle Istituzioni si misura talvolta attraverso decisioni che, sebbene possano sembrare difficili da capire, sono sempre prese per proteggere tutti i cittadini, senza distinzioni economiche, sociali o geografiche.

7.1.d Di Bella e Stamina: tra sprechi e illusioni

Quando abbiamo pubblicato “Dal Metodo Di Bella a quello Stamina: la chiarezza prima di tutto” e la Guida per i pazienti sulle “cure miracolose”, la nostra intenzione era richiamare l’attenzione dell’opinione pubblica su una vicenda che, a molti anni di distanza, ancora dà origine a discussioni.

L’AIFA, fedele alla linea di una sanità nazionale e unitaria che vada tutelata nella sua interezza, dopo aver sostenuto il parere espresso dalla Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico della Sicilia e il Position Paper della SIF, oggi prende atto, con soddisfazione, degli autorevoli pareri espressi dal Comitato Regionale di Bioetica (CoReB), dal Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri, dalla Società Italiana di Ematologia, dall’Associazione Italiana di Oncologia Medica della regione Sicilia e dai Medici Epatologi e Gastroenterologi, tutti all’unanimità contrari al disegno di legge parlamentare della Regione siciliana, secondo cui «sarebbe necessario assicurare il sostegno economico ai pazienti oncologici trattati con il ‘Metodo Di Bella’ residenti in Sicilia, che versino in condizioni di disagio economico».

Il Comitato Regionale di Bioetica, ad esempio, ha rilevato «che la ‘cura’ Di Bella ha prodotto per tanti decenni almeno tre gravi conseguenze negative: ha distolto i pazienti suscettibili da trattamenti antineoplastici potenzialmente efficaci; ha distolto dalle risorse della terapia del dolore e degli altri sintomi i pazienti con malattia non più suscettibile di trattamenti antineoplastici; ha motivato sprechi economici, a spese dei pazienti o della medicina pubblica, non calcolabili ma certamente considerevoli; un danno tanto più pesante oggi in tempi di crisi e di crescente disponibilità di trattamenti antineoplastici e palliativi efficaci».

In questi mesi l’AIFA ha più volte ribadito la necessità di destinare le risorse, soprattutto in un momento critico come questo, a tutti quei problemi che affliggono i malati e non al rimborso di una terapia risultata, alla prova dei fatti, palesemente inefficace.

È bene ricordare che gli ultimi dati elaborati dall’OsMed hanno evidenziato che, a fronte di una spesa convenzionata nazionale in media di 141,2 euro pro capite, in Sicilia è stato registrato un valore massimo di 178,9 euro pro capite. **Risulta pertanto intuitivo capire che, prima di ipotizzare lo stanziamento di fondi per iniziative che non hanno valore terapeutico, sarebbe forse più opportuno ricalibrare le spese esistenti nell’assistenza farmaceutica e dirottare gli impegni economici su interventi da cui i pazienti possano davvero trarre beneficio.**

Il Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO) ha espresso tutta la sua contrarietà a ogni tentativo legislativo di “risolvere” il Metodo Di Bella, ma ha colto l’occasione per suggerire alcune idee per meglio destinare l’oneroso finanziamento chiesto, sottolineando «il problema della nuova classe di farmaci denominata CNN (Classe C Non Negoziata)» che «ha di fatto creato un’inaccettabile disomogeneità territoriale nell’accesso al farmaco in base alle possibilità economiche di ogni singola Azienda Ospedaliera arrivando

all'estremo, tanto assurdo quanto possibile, di cominciare a vedere in Italia ciò che non avremmo mai voluto vedere, vale a dire che il paziente (facoltoso) sia costretto ad acquistarsi il farmaco efficace e innovativo per la cura della propria malattia». La cifra di 5 milioni di euro all'anno, ha suggerito quindi il CIPOMO, potrebbe «essere destinata all'acquisto di questi farmaci estremamente efficaci, in attesa della loro rimborsabilità». Un secondo settore bisognoso di interventi, continua quindi il CIPOMO, è quello della ricerca clinica.

La Società di Ematologia si è poi soffermata su un ulteriore particolare di non secondaria importanza. «Siamo consapevoli, – scrivono in una nota – che ancora esistono pazienti che fanno ricorso alla terapia Di Bella e questo crediamo dipenda da una non sufficiente comunicazione della pericolosità e dei danni di questa terapia a tutti gli operatori sanitari e soprattutto ai medici di medicina generale».

Anche l'Associazione Italiana di Oncologia Medica della regione Sicilia si è fatta a sua volta promotrice della preoccupazione, lo stupore e il disorientamento causati dalla proposta di finanziare un metodo mai approvato con nuovi fondi.

Durissima poi la posizione dei Medici Epatologi e Gastroenterologi che operano in Sicilia; in una nota hanno affermato che «altre e numerose forme di ciarlataneria infestano il mondo della Sanità, non solo a livello italiano. In Italia e nel resto del mondo si vendono quotidianamente, e a caro prezzo, rimedi futili, che non contengono alcun principio attivo validato su criteri scientifici. La squallida odissea di Stamina, con una imbarazzante via crucis di disinformazione televisiva, figuracce internazionali e tribunali che non sanno come funziona la scienza, ha ancora una volta reiterato l'assenza di ogni credibilità e mostrato il sottobosco di personaggi, laureati in medicina e non, che si aggira dietro queste pratiche pseudosanitarie. In tutte queste storie di pseudoscienza, lucro oliato dalla disperazione e cialtroneria mediatica manca qualunque patina di scientificità, e perfino un'ipotesi più o meno nebulosa e squinternata di meccanismi fisiopatologici».

L'unanimità di questi pareri ci spinge a una considerazione obbligatoria e a una domanda che rivolgiamo ai cittadini, i veri giudici dell'operato delle Istituzioni. Chi sta realmente dalla parte dei malati? Perché si è deciso di strumentalizzare il dolore fisico e psicologico? Perché troppo spesso anche Associazioni che dicono di rappresentare i malati si prestano a questo ruolo? Perché le Istituzioni, i medici, gli scienziati sono stati confinati al ruolo di mangiafuoco senza cuore?

«Il nostro ruolo di Medici di Medicina Generale è delicatissimo, – ha commentato il dott. Saffi Giustini – perché quando i cittadini ci chiedono un'opinione, dobbiamo obbligatoriamente avere la capacità di essere chiari ma mai banali, precisi senza risultare ostici. Compito dello Stato, dell'AIFA, dei medici, ma in generale di tutta la filiera, è fornire il farmaco giusto, al momento giusto, per il motivo giusto. È la verifica dei metodi la vera tutela che si può fornire a un malato. In questo senso spiegare quale sia il percorso di vita di un farmaco è l'unico

modo, insieme con il dialogo e la comprensione, per chiarire i tanti dubbi dei pazienti».

L'AIFA ha assistito, ma anche resistito, al continuo tentativo di mortificare la scienza, di mistificare le opinioni espresse invece sulla base di onestà intellettuale e rigore. Nella farsa si mescola infatti il vero col verosimile; tutto diventa possibile, ogni ruolo assume i tratti del grottesco con l'unico effetto di confondere il bene e il male, quanto è giusto e quanto non lo sarà mai.

Sia nel caso del Metodo Di Bella che in questo più recente, Stamina, la rappresentazione che è stata proposta ai cittadini era di Istituzioni sorde ai richiami della più ovvia morale del padre di famiglia, lontana anni luce dalle esigenze di salute espresse a favore di opportuniste e camaleontiche telecamere.

Nel corso delle audizioni avviate dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato, la Senatrice Elena Cattaneo ha evidenziato come la parola "staminali" evochi immediatamente guarigione, quasi fosse una taumaturgia. La verità è che gli studi sulle staminali, quelle vere però, esistono e stanno anche dando risultati incoraggianti. I risultati di uno studio, tuttavia, arrivano alla fine di un processo, talvolta lunghissimo, in cui le regole sono fondamentali. «Gli organi di informazione, – ha commentato al riguardo Saffi Giustini – dovrebbero farsi carico anche di questo aspetto che è meno affascinante dal punto di vista mediatico, ma aiuterebbe le persone a capire che la scienza non deve, per il loro bene, inoltrarsi nei labirinti di cure oscure e improvvisate».

Lo stesso ex ministro Ferruccio Fazio, durante l'audizione alla Commissione Igiene e Sanità del Senato per l'indagine conoscitiva sul caso Stamina, ha sottolineato che nel decreto Turco-Fazio, spesso citato a torto, non viene mai utilizzato il termine "cure compassionevoli". «Il decreto emanato nel dicembre 2006 – ha infatti specificato l'ex ministro Fazio – si riferisce nello specifico a un regolamento che nel frattempo era stato approvato dal Parlamento europeo e quindi tutta la terminologia deve riferirsi a quella della Comunità Europea. Non piace neanche a me la parola compassionevole» e comunque si deve sempre parlare di "terapie assolutamente documentate".

Anche la parola "compassionevole" quindi è stata strumentalizzata in una disputa linguistica tra cosa (o peggio chi) sia degno di pietà e cosa sia invece crudele. Nella contrapposizione tra buoni e cattivi, tra bene e male, l'unico effetto ottenuto è stata una confusione che ha fatto passare lo Stato per entità senza anima, i cittadini vittime di decisioni insensate. Il vero omicidio è però l'illusione.

«Serve più educazione alla salute, – ha spiegato il dott. Saffi Giustini –. Se investiamo le persone di conoscenza, i frutti si vedranno nel futuro perché i giovani, ma anche i bambini di oggi, sono i cittadini di domani. Attualmente esistono terapie che sembravano utopia solo fino a pochi anni fa. I progressi della scienza si vedono proprio in questo, nell'assicurare ai pazienti il miglioramento della propria condizione».

«Questi fenomeni riescono a trovare espansione anche perché – conferma ancora Saffi Giustini – vengono trattati con estrema amplificazione mediatica», ma anche Ferruccio Fazio parla di “offensiva mediatica”. Ancora la comunicazione in primo piano, insomma.

Toscana Medica, il mensile di informazione a cura dell'ordine dei Medici e degli Odontoiatri di Firenze, ha dedicato al Caso Stamina un approfondimento che, in uno dei suoi passaggi chiave, afferma «È vero che i confini tra medicina e ciarlataneria sono talvolta incerti in una scienza probabilistica, volta ad agire sulla macchina più complessa che esista, l'uomo. Laddove la medicina non riesce a risolvere i problemi della gente, cure 'miracolose' sono esistite, esistono e sempre ne vedremo di nuove. Anzi, spesso, lo stregone mostra quell'empatia oggi nascosta dietro il riduzionismo della tecnica».

Se qualcuno ha pensato che l'Italia potesse essere l'Eldorado di pirati senza scrupoli, ostinatamente ribadiamo che la nostra battaglia non finisce qui.

7.1.e Caso Stamina: condannati i truffatori di speranze

Nelle ultime settimane non aveva occupato più, quanto e come avrebbero voluto i suoi “inventori”, le prime pagine dei giornali né l'agenda dei programmi di cronaca o dei salotti televisivi, eppure il “caso Stamina”, che ha vissuto recentemente un'importante tappa processuale del suo degno e triste epilogo, non può essere archiviato e rimosso dalla coscienza civile del Paese e dalla riflessione della Comunità scientifica e delle Istituzioni pubbliche. Questo è quanto invece rischiamo di dimenticare insieme al patteggiamento con dei cantastorie che hanno scherzato con le malattie più devastanti che conosciamo e preso in giro il cuore gonfio di dolore delle famiglie di bambini che da queste sciagure immense erano già state tragicamente colpite.

Allora ricordiamo. Ricordiamo che si patteggia la pena ma non i reati che invece, patteggiando, si ammettono in piena colpevolezza. Ricordiamo che non si patteggia con i fantasmi con cui abbiamo dovuto lottare in questi ultimi tre anni nella consapevolezza di difendere, anche contro le mobilitazioni di piazza e le strumentalizzazioni dell'opinione pubblica, il primato della Scienza, della Medicina e delle sue regole, da cui dipende la reale evoluzione della conoscenza, ma soprattutto la tutela della Salute dei cittadini.

Ricordiamo che si trattava di un'associazione a delinquere aggravata e finalizzata alla truffa che non vendeva solo merce (perché di questo si trattava) falsa e difettosa ma speranze di cura a chi aveva finito persino le lacrime. Ricordiamo la sicumera dei presunti guaritori e quella di saltimbanchi mediatici. Riguardate i video oggi e le interviste di allora; rileggete le dichiarazioni, i blog, i tweet e i profili Facebook, se tutti quelli che li hanno pubblicati avranno il coraggio di lasciarli *on-line* come hanno avuto il coraggio di contribuire a ingannare tante famiglie. O forse secondo loro davvero basta ammettere la colpa e con un colpo di spugna sperare

che sia tutto dimenticato? Noi non dimenticheremo, non possiamo. Lo dobbiamo ai piccoli malati e a quelli adulti, tutti presi in giro e usati come grimaldelli emotivi; lo dobbiamo anche ai colleghi che ci hanno aiutato, ai comitati scientifici, alla comunità accademica e agli altri enti regolatori.

Ricordiamo anche come, solitamente, i cosiddetti guru delle terapie alternative (che vanno bene per le malattie alternative non per quelle vere) a questo punto scelgono l'ombra e infine il buio per evitare che si faccia piena luce su quanto hanno orchestrato. Scelgono il percorso giudiziario più breve (come appunto patteggiamenti e riti abbreviati) perché in questo sono tutti coerenti con un comportamento consono alla loro vita: preferiscono sempre le scorciatoie.

Ricordiamo come, nel nome di presunte pseudoguarigioni, hanno persino fatto vacillare il sistema di regole che garantiscono il rigore e la trasparenza della ricerca scientifica, che consentono – da oltre un secolo – di verificarne e valutarne i progressi clinici secondo procedure standardizzate e condivise, tutelando così la Salute dei cittadini e il loro diritto di accedere a terapie sperimentate e quindi efficaci e sicure.

Ecco perché, di là dei poco interessanti destini giudiziari dei protagonisti di questa tragica vicenda, vogliamo ribadire la necessità che si sviluppino gli anticorpi per far fronte a future simili minacce: un processo di progressiva immunizzazione che deve attecchire a ogni livello, coinvolgendo anche la politica, il diritto, l'etica e l'informazione. I recenti risultati della poderosa indagine conoscitiva della Commissione Sanità del Senato servono anche a questo e sono a disposizione di tutti.

Ricordiamo che l'AIFA ha tenuto fin dall'inizio un comportamento rigoroso, anche quando il vento soffiava contro, ed era vento di tempesta. Dal primo semestre del 2012, affiancati solo dai Carabinieri dei NAS e come richiesto dalla Procura di Torino, abbiamo verificato da subito l'inconsistenza e la potenziale pericolosità del metodo Stamina, vietando, con un'Ordinanza, ulteriori infusioni presso gli Spedali Civili di Brescia. Con trasparenza e coerenza, in seguito, abbiamo fornito supporto tecnico-scientifico sul tema al Governo, al Parlamento e alla Magistratura e abbiamo sostenuto, anche con un'informazione puntuale, le ragioni della Scienza contro ogni tentativo di deregolamentazione e delegittimazione del sistema, avendo come unico faro, come sempre, l'interesse dei pazienti.

Si sappia che con la stessa fermezza, l'AIFA è impegnata, come altre agenzie in tutto il mondo, a promuovere la Ricerca avanzata con la R maiuscola, quella condotta nel rispetto delle regole, e quindi in grado di fornire evidenze scientifiche. Su queste basi è stato appena emanato dal Ministro Lorenzin il DM che regolerà le terapie avanzate nel nostro Paese da ora in poi.

In Europa e nel mondo, l'Agenzia Italiana del Farmaco sta contribuendo attivamente alla definizione di percorsi per la sperimentazione veloce e di nuovi modelli di autorizzazione che

consentano ai pazienti di beneficiare tempestivamente delle terapie promettenti, pur garantendo, in tutte le fasi, un attento e scrupoloso monitoraggio di qualità, efficacia e sicurezza. Questo perché sono ancora molti i bisogni di Salute non soddisfatti ai quali i ricercatori veri cercano di dare risposta. Lavorano alacremente per superare i confini delle conoscenze e fornire alla medicina nuovi e più efficaci strumenti per combattere malattie ancora prive di cura. Ricordiamo anche a loro, oltre che ai malati e alle loro famiglie, che dobbiamo impegnarci tutti per evitare che altri “casi Stamina” possano germinare, alimentati dalla malafede di alcuni, dall’ingenuità di altri e dalle speculazioni mediatiche che proliferano facilmente laddove sono in gioco la vita e la morte. Per tutto questo non riusciamo a dimenticare e siamo contrari a qualunque forma di patteggiamento con le nostre memorie. Le sentenze, anche agli occhi dei profani, devono avere sempre un valore educativo, mai essere strumento di vendetta ma strumenti inflessibili davanti a inaccettabili furbizie.

Come ha detto il Procuratore Raffaele Guariniello, la Giustizia ha, in questo caso, aiutato anche la Scienza ad affermare se stessa e i suoi diritti. Il Giudice ha inflitto tredici condanne definitive su altrettante proposte e nessuna assoluzione, confermando totalmente le prove raccolte dall’inchiesta e l’impianto accusatorio. Da condannati vorrebbero ora farci credere che hanno scherzato perché hanno patteggiato? Ricordiamo allora che non si scherza con chi ha usato la speranza per ingannare i sentimenti più nobili di un intero Paese.

7.1.f AIFA su sentenza Stamina: “solo verifica scientifica stabilisce validità delle cure”

L’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) manifesta la propria soddisfazione nel leggere le argomentazioni della sentenza della Corte Costituzionale che ha finalmente scritto la parola “fine” alla vicenda tristemente nota come “caso Stamina”. Con la sua insindacabile decisione la Corte ha infatti ribadito quanto aveva già espresso sin dal tempo della questione “Di Bella” e successivamente ripetuto in ordine alla necessità che le scelte terapeutiche debbano essere preventivamente e scientificamente sperimentate e validate, come strenuamente sostenuto dall’AIFA. Si tratta di principi, che in questi ultimi due anni e mezzo dopo l’Ordinanza dell’AIFA del maggio 2012, sembrava fossero stati dimenticati dai molti magistrati che hanno ordinato agli Spedali di Brescia di attivare dei trattamenti basati su un sedicente e segreto “metodo Stamina”. La Corte ribadisce che è solo dopo la verifica scientifica che produce il riconoscimento dell’efficacia e della validità di una cura o di un medicinale, secondo procedure regolatorie nazionali e internazionali, che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) può essere chiamato ad accollarsene il relativo costo.

Nella presente sentenza la Corte afferma ancora più chiaramente che «l’elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite» debba essere effettuata «tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali

e sovra-nazionali – a ciò deputati, dato l’essenziale rilievo che a questi fini rivestono gli organi tecnico-scientifici» e non possano invece scaturire da scelte politiche del legislatore. La Consulta quindi ha riconosciuto in modo inequivocabile l’essenzialità del ruolo delle istituzioni e degli organismi deputati allo svolgimento dei compiti istituzionali di carattere tecnico scientifico, tra cui l’AIFA e l’ISS, invitando il legislatore e, implicitamente i giudici, a non entrare in sfere che richiedono approfondimenti di natura scientifica con “valutazioni di pura discrezionalità politica”.

Inoltre, la promozione di una sperimentazione clinica per testare l’efficacia, ed escludere collaterali effetti nocivi, di un nuovo farmaco non consente, di regola, di porre anticipatamente a carico di strutture pubbliche la somministrazione del farmaco medesimo; ciò per evidenti motivi di tutela della salute, oltre che per esigenze di corretta utilizzazione e destinazione dei fondi e delle risorse a disposizione del SSN.

L’Agenzia, oltre a ricordare il proprio infaticabile impegno in prima linea finalizzato a evitare l’impiego di questi trattamenti privi di ogni elemento di scientificità, sottolinea come sia stato possibile debellare questo fenomeno fraudolento solo grazie all’impegno congiunto svolto con le Istituzioni deputate alla tutela della salute pubblica, il Comando dei Carabinieri NAS del Ministero della Salute, e in particolare del Ministro Lorenzin in persona che, sin dall’inizio del suo mandato, si è adoperata per affrontare la questione con un approccio scientifico e non emotivo, supportando il lavoro costante e rigoroso di tutti noi grazie anche all’opera infaticabile di illustri esponenti del mondo scientifico e intellettuale Italiano come Elena Cattaneo, Paolo Bianco, Gilberto Corbellini e Michele De Luca, che si sono esposti personalmente. Sono stati fondamentali anche i lavori dell’Indagine conoscitiva avviata dal Senato della Repubblica Italiana grazie all’azione della stessa Elena Cattaneo, questa volta in veste di Senatrice a vita, congiuntamente al Senatore D’Ambrosio Lettieri e sotto la presidenza della Senatrice De Biasi. L’Agenzia intende riconoscere anche l’incessante lavoro della Procura della Repubblica di Torino e di alcuni magistrati che hanno compreso sin da subito i reali interessi che hanno alimentato la vicenda e che, purtroppo, non sono mai stati finalizzati a curare persone sfortunate affette da malattie ancora incurabili.

7.1.g La Corte europea dei diritti dell’uomo stabilisce che l’evidenza scientifica deve supportare le terapie compassionevoli

La Corte europea dei diritti dell’uomo ha stabilito, con un pronunciamento emesso recentemente, che i pazienti non hanno diritto di accedere automaticamente a una terapia compassionevole se questa non è supportata da evidenze scientifiche.

La Corte europea si è pronunciata in questo senso nel respingere il ricorso di un cittadino italiano la cui figlia è affetta dall’adolescenza da una patologia cerebrale degenerativa. Il genitore

aveva fatto ricorso alla Corte dopo che il Tribunale di Udine aveva respinto la sua richiesta di far accedere la figlia al cosiddetto “metodo Stamina”. Questa decisione era, secondo il ricorrente, lesiva del diritto alla vita e anche discriminatoria, perché per casi simili a quello di sua figlia altri tribunali italiani avevano autorizzato l'accesso al trattamento. La Corte europea ha respinto il ricorso del cittadino italiano affermando che l'interdizione per la paziente al “metodo Stamina”, prevista dal tribunale, perseguiva l'obiettivo legittimo di proteggere la salute ed era proporzionata a questo scopo. I giudici hanno stabilito che il caso è stato adeguatamente ponderato e la decisione debitamente motivata e non arbitraria. Secondo la Corte europea quindi la paziente non è stata affatto discriminata, anche se alcuni Tribunali italiani hanno permesso il medesimo trattamento per patologie simili.

Come viene evidenziato da *Bio Law Journal – Rivista di BioDiritto*, pubblicata *on-line* dalle facoltà di Giurisprudenza delle Università di Ferrara, Napoli e Trento, «la Corte riconosce agli Stati un ampio margine di apprezzamento quando si tratti l'accesso a cure compassionevoli per persone affette da gravi patologie e pone in evidenza come, nel caso concreto, la valenza scientifica dei trattamenti in questione non possa in alcun modo dirsi comprovata. Non sarebbe dunque compito di un giudice internazionale sostituirsi alle autorità nazionali competenti nella determinazione del rischio accettabile per i pazienti che intendano accedere a cure compassionevoli nel caso di terapia sperimentale, la cui efficacia non sia stata provata».

Il pronunciamento della Corte europea dei diritti dell'uomo è stato accolto con favore dalla comunità scientifica internazionale, da sempre molto attenta agli sviluppi del caso. A questo proposito, in un post sul blog di *Nature* pubblicato il 30 maggio 2014, Alison Abbott, che ha seguito la vicenda fin dagli inizi, plaude l'operato della Corte e parla di “sentenza” storica. Secondo la Abbott infatti, il dettato della decisione potrà rappresentare una guida per tutti i giudici che dovranno affrontare le richieste di pazienti disperati alla ricerca di terapie non provate, promosse al di fuori del settore medico regolamentato. A chiusura del suo commento, la Abbott riporta le parole dell'avvocato tedesco Clara Sattler de Sousa e Brito, esperta in diritto biomedicale, che afferma che questa chiara decisione sulla necessaria presenza di prove scientifiche aiuterà a evitare in futuro il ricorso a terapie non provate per i cosiddetti usi compassionevoli.

La decisione della Corte europea dei diritti dell'uomo rappresenta un ulteriore riconoscimento della validità dell'operato dell'Agenzia Italiana del Farmaco. **L'AIFA nasce per garantire l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro e appropriato come strumento per la protezione e la promozione della salute e opera con l'unico obiettivo di tutelare la salute dei cittadini.** Ed è proprio per perseguire questo scopo che l'Agenzia ha ordinato nel maggio del 2012 la sospensione delle somministrazioni a base di cellule staminali da parte della Stamina Foundation presso l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia a causa del mancato rispetto delle normative poste a salvaguardia della salute dei pazienti.

7.1.h Perché non siamo riusciti a fermare subito Stamina

Capitano, ogni tanto, delle giornate diverse della vita di un uomo.

Per me l'ultima è stata quando ho saputo che un bambino di tre anni e mezzo aveva ricevuto un'iniezione del cosiddetto metodo Stamina, nella schiena, con un ago che, per le sue dimensioni e per l'assenza di un'anestesia, sicuramente gli ha fatto male. Allora ho sentito di aver fallito. Sono medico da quasi trent'anni e ho prestato un giuramento sacro, identico da 25 secoli, che ci impegna a difendere la vita umana, di tutti, non solo quella di chi abbiamo davanti. Il paziente in questo caso non lo conosco, non l'ho mai visto di persona eppure, come capiterebbe a qualunque altro mio collega, mi sono sentito responsabile per lui. Anche se la sua famiglia non vuole neppure che lo nomini.

Se non sono riuscito a impedire questo gesto "illegale" e pericoloso con un'ordinanza, l'atto di più alto livello che l'AIFA potesse mai fare, e che mai aveva fatto, mi sono chiesto a cosa davvero servisse il mio mandato. Mi sono chiuso in me stesso e, tra l'amarezza e la sofferenza, ho spedito un messaggio al Ministro Lorenzin che ero certo avrebbe capito il mio dolore. Poi non ho più risposto al telefono per moltissime ore. Non mi era mai successo.

Nel silenzio di una lunghissima camminata mi sono chiesto come avrei ancora potuto svolgere i compiti di cui devo poter rispondere come medico e quelli cui mi legano la lealtà e l'appartenenza alle Istituzioni che rappresento. Mi sono chiesto a cosa servisse ricoprire la posizione di Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Una poltrona molto ambita che, nell'immaginario collettivo, è quella del "potere". Peccato che a me il potere non sia mai interessato. Il "potere" di un medico è tutto concentrato nel curare i malati, ma se non riesci neppure a evitare che a un bambino indifeso venga fatto del male, che potere hai? Chi sei? È stato come fallire due volte.

La nomina di Andolina quale ausiliario del Tribunale di Pesaro, che di fatto lo ha posto nelle condizioni di trattare i pazienti, infrange tutte le regole nazionali e internazionali su ogni genere di terapie, viola il rapporto medico-paziente, va contro il codice deontologico (persino quello nuovo), contro i regolamenti di ospedali pubblici e/o privati, contro le linee guida, contro tutto e tutti i codici etici e di comportamento che stanno a fondamento non solo della medicina e della sanità, ma persino della vita umana, e finanche la Corte europea dei Diritti dell'Uomo si è recentemente espressa.

Qualcun altro che niente conosce di scienza e di medicina ha ordinato di infondere liberamente una cosa segreta, che cura non è, così come non è terapia e non è neppure trattamento. S'infonde qualcosa che non sappiamo neppure definire, tutto questo lascia senza parole. Almeno me.

Sono trascorsi ormai molti anni dall'ordinanza con cui noi dell'AIFA e i Carabinieri dei NAS definivamo con precisione quali fossero le violazioni di Stamina. Un'ordinanza che è rimasta

sempre valida, sebbene venisse applicata, o peggio, disapplicata da Giudici del lavoro con un pattern di impossibile comprensione. E perché?

Perché la medicina in questo caso e sempre più spesso ormai, non è più in mano ai medici, i quali sono tenuti a rispondere, da sempre, solo alla propria scienza e coscienza, per essere poi responsabili di quello che fanno. Il tempio della medicina è il letto del malato così come sono i corridoi degli ospedali e non quelli dei tribunali, i luoghi dell'esercizio della professione.

Questa pratica nuova che certo non è scienza, non è clinica e tantomeno arte, viene invece oggi contrabbandata dal ciarlatano di turno, dal truffatore e dall'impresario che non è neppure imprenditore, nello stesso modo per cui non basta assolutamente essere laureati in Medicina per essere Medici. In Italia non manca mai naturalmente l'aiuto del politico compiacente che per due lustrini di visibilità e novanta secondi di gloria nel telegiornale nazionale non esita a vendere al migliore offerente una coscienza che non ha più da tempo. E pure prendendo atto che le scelte della Magistratura sono da rispettare (così come d'altronde vanno rispettate le leggi del Parlamento), mi chiedo se chi materialmente crea le condizioni per porre un proprio ausiliario nella capacità di compiere un'attività vietata e ordina questo tipo di somministrazione si renda esattamente conto di quello che ha fatto. Spero di no.

Si sappia allora che le Agenzie regolatorie come AIFA, in tutto il mondo, stanno lavorando perché le Terapie, quelle con T maiuscola che abbiamo diffusamente descritto in questo libro, arrivino col massimo grado di priorità e sicurezza alle persone colpite da malattie gravissime. Esistono percorsi per la sperimentazione veloce, corsie preferenziali che proprio noi abbiamo creato in Europa e per questo motivo non possiamo accettare e tollerare la deregolamentazione selvaggia o strumentale per far quadrare, ad esempio, dei bilanci economici sulla pelle dei pazienti. In queste ultime settimane ho avuto la netta sensazione che questa sia invece proprio la direzione in cui stiamo andando, grazie anche al bombardamento di informazioni false e incontrollate che hanno fatto balenare speranze infondate in chi vive l'esperienza drammatica di malattie che, al momento, non hanno cura.

Mi sono dunque domandato perché davanti a queste aspettative e a tanta disperazione, molti altri si siano rifiutati di vigilare o di intervenire o siano stati anch'essi impossibilitati a farlo. Il motivo, credo, è quello che brucia sulla mia pelle: il tutto può dimostrarsi molto doloroso considerati i molti interessi in gioco che niente hanno a che fare con i malati e con la medicina. E allora c'è chi preferisce chiudere un occhio, o entrambi, e lasciare che sia. Eppure nessuno resta per sempre invisibile agli occhi della Storia.

La Storia presto solleverà il sipario su un nuovo mondo che ho dovuto scoprire mio malgrado, fatto di aggressività, insulti, calunnie, minacce e intimidazioni, che istiga all'odio verso un modo diametralmente opposto di concepire la vita e la professione. Costoro odiano la scienza, le regole, la disciplina ma anche la fatica, il sacrificio, l'umiltà e il sudore. Piegano le leggi ai loro interessi e le cambiano a discapito dei pazienti. Non fa per me. Questo festival dell'igno-

ranza, che cerca di trascinare tutti nel fango per renderci plasmabili e complici della non-cultura, incoerente e vaga, che si nutre di presunzione e arroganza, lascia dentro un'amarezza impossibile da sopportare.

Non riconosco più i pilastri della medicina che ho studiato e che amo, quelli che spiegano come si scoprono e si studiano veramente malattie, farmaci e cure mentre, invece, vedo spazi sterminati concessi alla superficialità estrema e a intense operazioni di *marketing* mediatico completamente prive di sostanza reale.

Alla fine di quella giornata diversa mi sono accorto che questi attacchi avevano (e ancora hanno) anche lo scopo di trascinare lo stile di vivere etico e rigoroso a cui la maggior parte degli scienziati e dei medici ispira la sua esistenza in una grottesca pantomima fatta di banalità e cattiverie gratuite. Vedo calpestati e offesi giornalmente gli ideali per cui ho scelto il mio lavoro e mi chiedo se ci sia ancora una minima speranza in questo Paese e se ci sia ancora spazio per quelli come me.

7.1.i Le staminali come grimaldello per indebolire il sistema regolatorio – Bianco e Sipp su *Nature*

L'Agenzia Italiana del Farmaco è lieta di leggere su *Nature* un articolo di Paolo Bianco⁷² e Douglas Sipp che descrivono e ben argomentano quanto sospettato anche dall'AIFA negli ultimi due anni e mezzo. Bianco e Sipp illustrano con precisione l'esistenza di un movimento transnazionale che vuole ribaltare le regole fondamentali che sono alla base dei processi di approvazione dei farmaci nei Paesi avanzati, cioè l'obbligatoria dimostrazione di evidenze di efficacia e sicurezza come presupposto per l'immissione sul mercato di qualunque terapia. Bianco e Sipp mettono in guardia da queste nuove imprese finanziarie costruite sulla sofferenza umana che grazie a movimenti di opinione del tutto disinformati e spesso incompetenti issano la bandiera della "libertà di scelta" per puntare all'immissione sul mercato di presunte terapie in fase precoce senza alcuna dimostrazione di sicurezza ed efficacia.

La campagna "Free to Choose Medicine" lanciata dal think tank conservatore "Heartland Institute" nel 2010, secondo gli Autori, fu un primo chiaro tentativo di deregolamentazione che avrebbe permesso all'industria di immettere medicinali sul mercato a seguito di studi clinici ridotti al minimo al pari delle garanzie per i pazienti.

Il linguaggio e i toni di questa proposta si possono riconoscere, secondo gli Autori, in altre proposte di legge e persino nelle parole di un ex Commissioner della *Food and Drug Administra-*

⁷² La mattina del 7 novembre 2015, il comune amico Gilberto Corbellini mi ha chiamato per informarmi che il Prof. Bianco ci aveva lasciato. Paolo era uno studioso delle cellule staminali e della fisiopatologia dello scheletro di fama mondiale, docente a La Sapienza, medico anatomopatologo, direttore dell'anatomia patologica del Policlinico di Roma, una delle persone più intelligenti e preparate che avessi mai incontrato in vita mia, mi ha insegnato più lui in pochi anni che centinaia di lezioni sentite da tutti gli altri.

tion, Andrew von Eschenbach, che su *The Wall Street Journal* auspicava la creazione di una "corsia preferenziale" per i prodotti della medicina rigenerativa che li avrebbe portati nelle farmacie subito dopo i controlli di tossicità, rimandando le prove di efficacia e sicurezza alla fase *post-marketing*.

Bianco e Sipp ricordano anche le recentissime battaglie legali che hanno contrapposto l'FDA ad alcune aziende che commercializzavano prodotti a base di staminali autologhe. Il principio (sempre perdente) sbandierato nelle aule di tribunale da aziende come Celltex Therapeutics e Regenerative Sciences era che le staminali, estratte da un paziente e in questo reimpiantate a seguito di una manipolazione, non fossero medicinali e quindi non necessitassero di un'approvazione regolatoria. Un'interpretazione molto pericolosa che pure sta prendendo piede in alcuni Paesi nel mondo, persino in Australia e Giappone grazie a enormi pressioni commerciali e politiche. L'approvazione di leggi piuttosto lasse si è trasformata in uno spot promozionale per il turismo medico, una forma estrema di viaggio della speranza, che attira malati provenienti da ogni parte del globo alla ricerca di un rimedio per l'abisso costituito dalla mancanza di alternative.

La ragion d'essere delle sperimentazioni cliniche, secondo i due Autori, è invece l'unica garanzia di efficacia e sicurezza per i pazienti. «La sola idea di mettere dei prodotti in vendita, – scrivono Bianco e Sipp – e nei corpi dei consumatori sulla base di dati di fase 1 è inquietante». La commercializzazione precoce di prodotti terapeutici che hanno superato solo la fase 1 esporrebbe i pazienti a rischi non necessari e potenzialmente gravi.

Spostando il fulcro delle operazioni dagli enti regolatori ai pazienti stessi, molte "cliniche della speranza" convincono persone disperate a essere sponsor di presunte sperimentazioni su se stessi che poco o nulla hanno di scientifico. L'appello alla libertà di scelta e il grido di dolore

contro la "burocrazia" sono lo specchietto per le allodole dietro cui si nasconde questo nuovo modello di business.

Ma qual è allora la strada da seguire? Bianco e Sipp indicano il percorso che ha portato alla commercializzazione della prima terapia genica in Europa, *Glybera* (alipogene tiparvovec). Il farmaco è stato immesso sul mercato per curare una forma di pancreatite potenzialmente mortale, una malattia ultrarara. A sostegno dell'approvazione di *Glybera*, a causa dell'esiguità della po-



polazione di pazienti, era stata presentata una mole di dati assolutamente ridotta rispetto al normale. Dopo una lunga discussione proprio grazie a una posizione differente assunta dai rappresentanti italiani (Daniela Melchiorri e Luca Pani) presso il CHMP dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), *Glybera* è stato autorizzato, ponendo però come condizione indispensabile e vincolante all'autorizzazione uno strettissimo monitoraggio dei dati di efficacia e sicurezza.

Come nel caso di *Glybera*, concludono gli Autori, Agenzie regolatorie, ricercatori, governi e aziende devono cercare soluzioni innovative che permettano di mettere a disposizione dei pazienti il potenziale della medicina rigenerativa, tenendo a debita distanza i mercanti di falsa speranza.

7.1.1 Cattaneo e Corbellini su *Nature*: prendere posizioni contro la pseudoscienza

*La prima mail della Direzione Generale dell'AIFA alla
Professoressa Elena Cattaneo è datata 29 marzo 2013 e comincia così:*

*Ciao Elena,
Sono stato nella palude che viene dal buio della ragione dal 16 maggio 2012 sino
ad ora. Nessuno mi ha aiutato. Le frasi più gentili che mi sono sentito dire sono
state: "Cosa ti sei messo in testa? Chi credi di essere? Ma perché stai facendo tutto
questo casino? Ma cosa te ne importa a te di Stamina." [...]*

In un articolo apparso su *Nature* la scienziata e Senatrice a vita, esperta di cellule staminali dell'Università Statale di Milano, e Gilberto Corbellini, storico della medicina dell'Università Sapienza di Roma, ripercorrono le tappe della battaglia anti-Stamina e condividono la loro esperienza, i sacrifici e gli sforzi fatti per sostenere la causa. «I pazienti disperati sono sempre vulnerabili allo sfruttamento. Ci auguriamo che condividere la nostra esperienza aiuterà altri ricercatori a unirsi alla lotta contro la pseudoscienza predatoria».

I due studiosi raccontano come, dall'inverno 2012, alcuni mesi dopo l'ordinanza di blocco dell'AIFA, insieme agli altri scienziati coinvolti cominciarono ad accorgersi cosa stava davvero accadendo e iniziarono ad allertare i pazienti, i politici e la stampa, a scrivere articoli e rilasciare decine di interviste ogni settimana, per confermare come il metodo Stamina mancasse di evidenze scientifiche. Notti insonni passate a fare ricerche su siti web e pagine Facebook insieme ad altri scienziati, come Michele De Luca e soprattutto Paolo Bianco, fino a scoprire come quella che la Fondazione Stamina, presentava come un'organizzazione privata di benefi-

cenza, aveva l'indirizzo di Medestea, una società commerciale che era stata multata per pubblicità ingannevole persino sugli integratori alimentari.

«Gli ultimi 18 mesi sono stati un ottovolante di speranza, delusione, trionfo e indignazione, – scrivono Cattaneo e Corbellini –. Abbiamo trascorso ore e ore a parlare tra noi scienziati e con i politici al telefono, di persona e in video conferenza. Abbiamo preparato e condiviso almeno sei dossier di decine e decine di pagine e dozzine di slide. Abbiamo rilasciato interviste a giornali e scritto commenti quasi settimanalmente. Ci siamo scambiati lettere e commenti con organizzazioni di pazienti; abbiamo stabilito rapporti con i medici presso l'ospedale pubblico che aveva ospitato Stamina, che si è ormai allontanato da Vannoni».

I due scienziati raccontano delle richieste arrivate numerose da parte di associazioni di studenti, professori universitari, organizzatori di convegni scientifici, associazioni di pazienti e altri gruppi di parlare del caso Stamina. «Non ci siamo mai tirati indietro. Abbiamo stimato che ognuno di noi finora ha sacrificato 60-80 settimane di lavoro in laboratorio». «Alcuni di noi, – continuano gli scienziati – hanno anche ricevuto lettere minatorie e insulti da parte di persone che ritenevano non provassimo compassione per la morte dei pazienti; le nostre Università sono state il bersaglio di e-mail e altri attacchi informatici».

L'AIFA è stata altresì impegnata in modo pressoché continuo sulla faccenda Stamina per argomentare e difendere, spesso anche in sedi che avrebbero invece dovuto riconoscerne competenza e autorevolezza, il proprio operato. In tutto questo, il contributo di alcuni scienziati italiani è stato fondamentale per combattere questa battaglia a tutela del rispetto delle regole, della legalità e della salute di pazienti, fragilissimi e indifesi. Allo stesso modo raccogliere il supporto della comunità scientifica internazionale si è rivelata, per Elena Cattaneo e Gilberto Corbellini, una scelta preziosa. Un premio di sostegno dato a Cattaneo, Bianco e De Luca dalla Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali ha rafforzato la credibilità di questi scienziati in Italia e all'estero. E anche a casa, trovare gli alleati giusti e ottenere il meglio da loro è stato fondamentale: «Dobbiamo essere in grado di parlare con tutti, indipendentemente dalla conoscenza scientifica, dai tassisti agli avvocati. Anche coltivare i rapporti con i colleghi scienziati coinvolti nella battaglia è stato fondamentale. Abbiamo dovuto imparare a essere generosi e ricordare che abbiamo condiviso un unico obiettivo; mantenere azioni politiche e comunicative valide ed efficaci richiede un fronte unito».

Una serie di sacrifici nel nome della scienza e della conoscenza, quindi. «Ma ne è valsa la pena, – concludono Cattaneo e Corbellini –. Ora, grazie alla sentenza della Corte europea dei diritti dell'uomo e all'indagine del Senato sul caso, siamo fiduciosi che questi trattamenti dubbi saranno presto banditi dall'Italia; sono già stati allontanati dalla Svizzera nel 2011 e da Capo Verde all'inizio di quest'anno. Consigliamo a tutti gli scienziati di lottare per il metodo scientifico. La scienza dipende dalle Istituzioni pubbliche ed è svolta nel pubblico interesse: noi abbiamo il dovere di difendere entrambi».

7.1.m Caso Stamina: cronaca di una decisione annunciata

Il metodo Stamina non è “sperimentabile per mancanza di presupposti scientifici”. Per stabilirlo ci sono voluti due (!) Comitati scientifici di esperti nominati dal Ministero della Salute, un’indagine parlamentare, centinaia di udienze nei tribunali di tutto il Paese, tre anni di controversie giudiziarie e battaglie mediatiche combattute sulle spalle dei malati e delle loro famiglie. Conflitti che hanno rischiato di mandare in frantumi quel poco di cultura e credibilità scientifica che ancora sopravvive nel Paese che, molto tempo fa, diede i natali a Galileo.

Eppure era già tutto scritto, nero su bianco, fin dal 16 maggio 2012. Nell’ordinanza dell’Agenzia Italiana del Farmaco, la prima emessa nella sua storia, è elencata una serie di gravissime violazioni che, rilette oggi alla luce di tutto quello che è successo, non lasciano spazio a interpretazioni.

In qualsiasi Paese dell’occidente avanzato le poche pagine di quella ordinanza sarebbero state sufficienti a determinare la cessazione di qualsiasi attività. L’ordinanza testimoniava i risultati di un’ispezione congiunta con i Carabinieri dei NAS, in esecuzione a una precisa richiesta dell’Autorità Giudiziaria e conteneva molti elementi di criticità. Li avevamo elencati tutti: dalle caratteristiche non GMP dei laboratori, alla lavorazione del materiale biologico svolta da due collaboratori di una fondazione privata senza un protocollo che ne certificasse il razionale e la metodologia. Trenta mesi fa certificavamo come i medici che inoculavano il “preparato” ottenuto tramite questo metodo segreto non conoscessero il contenuto di ciò che iniettavano nei pazienti, violando palesemente le regole della deontologia professionale (che vieta di seguire metodi segreti), come poi loro stessi hanno ammesso.

È sconvolgente rileggere quelle quattro pagine e pensare che, solo pochi mesi dopo il divieto disposto dall’unica Agenzia regolatoria competente, numerosi giudici del lavoro avrebbero accolto i ricorsi presentati dalle famiglie dei pazienti, senza mai consultarci, intimando di riattivare i “trattamenti” presso gli Spedali Civili di Brescia.

Nell’anno successivo la vicenda Stamina invase anche la sfera politica, con l’emanazione, il 25 marzo del 2013 del c.d. “Decreto Balduzzi” che consentiva di proseguire i trattamenti «su singoli pazienti con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali». Una legge che avrebbe potuto trasformarsi in un grimaldello capace di scardinare le regole vigenti in tutta l’Unione Europea e fare dell’Italia un porto franco per i “mercanti di speranza”. Il merito di aver scongiurato questa prospettiva, che ci avrebbe relegato ai margini della comunità internazionale, è ascrivibile in toto alle voci degli scienziati che si sono levate contro la vulgata pro-Stamina che aveva conquistato proseliti fra i media e l’opinione pubblica.

Paolo Bianco, Elena Cattaneo, Gilberto Corbellini, Michele De Luca, Giuseppe Remuzzi si sono spesi più volte pubblicamente per perorare la causa della Scienza, per indicare il baratro nel quale rischiavamo di scivolare senza neanche accorgercene.

Ma un grande merito, forse non riconosciuto abbastanza, va al migliore Ministro delle Salute che l'Italia abbia mai avuto e che da poco insediatasi il 1° maggio del 2013 a circa tre settimane dalla conversione del disastroso Decreto che avrebbe consentito di proseguire i trattamenti a base di una truffa convocò una riunione urgente sui trattamenti con cellule staminali non rispondenti ai requisiti previsti dalla normativa vigente e problematiche connesse.

In quella riunione vennero lucidamente elencati dal Ministro Beatrice Lorenzin i passaggi sia di fatto che di diritto che avevano caratterizzato la vicenda Stamina, caratterizzata dalla produzione e dall'uso improprio di terapie medicinali a base di cellule staminali cosiddette mesenchimali. Il Ministro con una velocità e una competenza "politica" cui non eravamo abituati fece propri i dubbi espressi dalla comunità scientifica italiana e internazionale sulla c.d. metodica Stamina e soprattutto comprese per prima i rischi in cui si sarebbe incorsi se si fosse permesso il dilagarsi di tale fenomeno. E si impegnò in una battaglia senza quartiere, alla Camera e al Senato.

Sono certo che fu grazie a questa opera di persuasione da parte di Beatrice Lorenzin se il Parlamento apportò alcuni correttivi al provvedimento e dispose che i trattamenti già avviati potessero essere proseguiti a condizione che si svolgessero «in laboratori di strutture pubbliche e secondo procedure idonee alla lavorazione e alla conservazione dei tessuti». E venne deciso anche l'avvio dal 1° luglio 2013 di una sperimentazione clinica, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità.

Quel primo Comitato chiamato a valutare la documentazione e a consentire di avviare una sperimentazione del presunto metodo, di cui mi onoro di aver fatto parte, ebbe modo di avere certezza di una realtà fatta di reticenze, rinvii, annunci roboanti mai riscontrati dai fatti. La decisione, arrivata nel settembre del 2013, fu di non dare il via libera alla sperimentazione autorizzata dal Parlamento per mancanza di solide basi scientifiche (che certamente oggi ricorda qualcosa).

A sovvertire le decisioni degli scienziati sarà, incredibilmente, ancora una volta un giudice. Il TAR del Lazio nel dicembre 2013 ravvisò la presunta parzialità dei membri del Comitato per ordinare la costituzione di un secondo panel di esperti.

Ci volle ancora un anno per arrivare a una valutazione assolutamente speculare, a quanto si apprende, del secondo Comitato. Nel frattempo sono arrivati dodici rinvii a giudizio disposti dal Pubblico Ministero di Torino per, tra gli altri, Vannoni e Andolina. L'accusa di associazione a delinquere ha portato al processo a cui abbiamo fatto riferimento nei precedenti paragrafi, che ha aiutato a chiarire i profili di rilevanza penale di una vicenda oscura e, giova ricordarlo, ancora per molti versi "aperta".

Mentre le sentenze sono ormai passate in giudicato, appaiono oggi chiarissimi, al contrario, i risvolti del "caso Stamina", che ha acceso i riflettori, come ricordato spesso pubblicamente proprio dal Ministro Lorenzin, su diversi cortocircuiti istituzionali. La fotografia dell'Italia che

emerge da questi quasi quattro anni non è certo consolante. Il terreno della Scienza dovrebbe essere per definizione dominio esclusivo del metodo e delle evidenze, mentre quello della medicina dovrebbe essere centrato sulla deontologia professionale e sulla sacralità del rapporto "medico-paziente".

Il diritto alla tutela della salute non può e non deve essere la proverbiale coperta tirata da più lati. Gli organi tecnici sono chiamati dalla propria missione istituzionale a tutelare la salute, per questo le loro decisioni dovrebbero essere al riparo da ogni ingerenza.

Nel corso degli ultimi anni abbiamo osservato, da più parti, la sistematica violazione di codici di comportamento che in una società avanzata costituiscono un patrimonio comune. Siamo ancora in tempo per tirare le somme e riportare l'ordine, componendo i conflitti culturali che si sono creati.

La nostra responsabilità nei confronti di chi soffre ci impone di evitare che eventi come questi possano tornare a ripetersi.

7.2 Non solo Stamina: Mickey Mouse, l'ideologia e il morbillo

«Olivia, la mia figlia più grande, si è presa il morbillo quando aveva sette anni. Mentre la malattia compiva il suo decorso, ricordo che le leggevo dei libri mentre era a letto e che non ero particolarmente allarmato. Poi, una mattina, mentre già iniziava a stare meglio, ero seduto sul suo letto e le facevo vedere come fare dei piccoli animali con degli scovolini colorati, e quando era il suo turno ho notato che le sue dita e la sua testa non stavano lavorando le une con l'altra, e che lei non riusciva a fare niente.

- "Ti senti bene?" le ho chiesto?

- "Mi sento assonnata", mi ha risposto.

Nel giro di un'ora aveva perso conoscenza. Dodici ore dopo era morta».

Lo scrittore per bambini Roald Dahl descriveva così nel 1986, con raggelante sincerità, la malattia che aveva portato alla scomparsa, nel novembre del 1962, dell'amata figlia Olivia, in una brochure della *Sandwell Health Authority* del Regno Unito, per spiegare ai genitori quanto fosse importante vaccinare i propri figli.

Olivia morì per un'encefalite, complicanza non comune (1 su 1.000) del morbillo, rispetto alla quale ancora oggi la medicina moderna è completamente impotente. L'unica arma è la vaccinazione preventiva.

A oltre cinquant'anni di distanza un'epidemia di morbillo è in corso nel Paese più potente e sviluppato del mondo, gli Stati Uniti, in cui negli ultimi mesi sono stati segnalati oltre 121 casi in 17 stati, la maggior parte dei quali collegati a un focolaio iniziato nel parco divertimenti di Disneyland in California. Eppure, solo 15 anni fa il Center for Disease Control and Prevention (CDC) aveva dichiarato l'eradicazione del morbillo endemico, della rosolia e della sindrome da rosolia congenita.

Per quanto sta accadendo oltreoceano esiste una sola spiegazione, il ritorno del morbillo è legato alla percentuale sempre più crescente di genitori irresponsabili che rifiutano di far immunizzare i propri figli per obiezioni fondate su ideologie di vario tipo. Il risultato è sotto gli occhi di tutti. Nel 2014, negli Stati Uniti, sono stati riportati 644 casi di morbillo, il numero più elevato registrato negli ultimi due decenni, la maggior parte dei quali ha riguardato soggetti non vaccinati (55%) o di cui era ignoto lo stato vaccinale (31%) per un totale di oltre l'85%.

Più in generale capita, purtroppo anche nel nostro Paese, che tutte le malattie prevenibili attraverso la vaccinazione (ad esempio, difterite, pertosse, tetano, morbillo, parotite e rosolia

[MMR]) sono in aumento, e diversi gruppi di genitori scelgono di ritardare la vaccinazione, di immunizzare selettivamente i propri figli e, a volte, di non vaccinarli per niente.

Le ragioni che determinano questo tipo di scelte sono varie: dai timori per gli effetti avversi nei bambini sani (sebbene numerosi studi e revisioni indipendenti non abbiano trovato alcuna relazione tra il vaccino MMR e l'autismo, le preoccupazioni non sono state del tutto rimosse), al diritto di scegliere per i loro figli, dal consenso informato sino alla libertà di religione o di coscienza. Una piccola parte di genitori si oppone categoricamente alle vaccinazioni e, dato che è noto che non si possono convincere cervelli irrazionali tentando di usare argomenti logici e razionali, bisognerebbe cercare di informare in modo più preciso e capillare almeno coloro i quali hanno delle perplessità.

La nuova epidemia di morbillo ha ridestato una polemica storica sui valori duraturi della salute pubblica, della libertà di scelta personale e dei diritti dei genitori. In un recente editoriale pubblicato su *JAMA*, Lawrence O. Gostin, dell'O'Neill Institute for National and Global Health Law (Georgetown University, Washington, DC) ne analizza le cause e fornisce degli spunti interessanti per un'Agenzia regolatoria come l'AIFA.

In questa vicenda il diritto di ciascun cittadino di compiere in autonomia le scelte che riguardano la propria salute e quella dei propri figli minorenni si contrappone a quello della collettività di preservare i vantaggi, in termini di prevenzione, conseguiti attraverso decenni di vaccinazione di massa. A ciò si aggiunge il risentimento affiorante nei riguardi di chi, in nome dell'autodeterminazione, rischia di compromettere il cosiddetto "effetto gregge", vanificando in parte gli sforzi per l'immunizzazione globale e mettendo quindi a repentaglio la salute di tutti.

L'attenzione mediatica suscitata dal fatto che in un parco divertimenti come quello californiano di Disneyland famosissimo in tutto il mondo, siano stati colpiti contemporaneamente decine di bambini non vaccinati ha stimolato una reazione contro i loro genitori, che sono ora accusati di attentare, con i propri comportamenti, alla tutela della salute pubblica.

Sebbene la politica vaccinale sia spesso fonte di divisione, la comunità scientifica – ricorda Gostin – è unanime nel considerare che i vaccini per l'infanzia siano sicuri ed efficaci e rappresentino una grande conquista del XX secolo. Si stima che tra il 1924 e il 2012, le vaccinazioni infantili abbiano impedito più di 100 milioni di casi di malattie gravi, con reazioni avverse molto rare.

Questi dati fanno tornare alla mente le parole storicamente attribuite a Daniel Patrick Moynihan: «ciascuno ha diritto alla propria opinione, ma non ai propri fatti».

I fatti sono i seguenti: se il diritto di un individuo arriva al punto di mettere in pericolo la sicurezza degli altri, è giusto che diversi Stati consentano ai genitori di sottrarre i propri figli alla vaccinazione? L'attuale "generoso" sistema di esenzione teoricamente rende possibile che i focolai di malattie infettive continuino, si intensifichino e si espandano. Quasi tutti gli

Stati americani, infatti, concedono deroghe alle persone che per ideologie religiose si oppongono alle vaccinazioni. Venti Stati permettono esenzioni “filosofiche” per coloro che fanno obiezione alla vaccinazione a causa di convinzioni personali, morali o di altro genere. Queste differenze di approccio nella federazione americana rendono possibili paradossi inimmaginabili. Mentre la California, lo Stato con il PIL più alto, combatte con il ritorno dell’infezione, il Mississippi, uno degli Stati più poveri, conosciuto per la fragilità del suo sistema sanitario (ha il tasso di mortalità infantile più alto degli Stati Uniti), ha messo in atto una campagna di vaccinazione capillare negli asili arrivando a immunizzare il 99,7 per cento dei bambini. Il risultato? A oggi il Mississippi è “measles-free”.

Quello che rileviamo più interessante è che i comportamenti anti-vaccinali sia sul piano individuale che regionale iniziano a mostrare un’inversione di tendenza rispetto al tasso di scolarizzazione e di alfabetizzazione della popolazione generale. Molti “colletti bianchi”, professionisti e laureati rifiutano di far vaccinare i propri figli. Questi aspetti del dibattito americano dovrebbero far riflettere anche gli europei e in particolare noi italiani dove la vaccinazione per il morbillo è stata messa in relazione con l’autismo da un tribunale.

Quegli stessi fattori che, negli Stati Uniti, hanno innescato il movimento anti-vaccinale potrebbero prendere piede pericolosamente in Europa riaprendo un fronte che sembrava ormai prossimo alla conquista: il 2015 era infatti l’anno fissato dalla Commissione Regionale Europea dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2010 per l’eradicazione di morbillo, rosolia e rosolia congenita, obiettivo ritenuto una priorità di sanità pubblica per l’Europa e per l’Italia (Piano Nazionale per l’Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita 2010-2015, [PNEMoRc] 2010-2015) che, a questo punto, sarà impossibile ottenere.

I dati più recenti non sembrano per niente rassicuranti. Nel corso del meeting ETAGE (*European Technical Advisory Group of Experts on Immunization*) dell’OMS, che si è svolto il 30 gennaio 2015 a Copenaghen, è emerso che in molti Paesi europei (inclusa l’Italia), gli obiettivi di copertura vaccinale (CV) necessari per l’eliminazione ($\geq 95\%$ nella popolazione) non sono raggiunti. In Italia, la CV per la prima dose di vaccino per il morbillo (MPR) nei bambini a 24 mesi di età nel 2013 (coorte del 2011), è stata pari al 90% circa e temiamo che i risultati degli anni successivi possano essere anche peggiori, presumibilmente con importanti differenze regionali.

Secondo l’European Centre for Disease Control (ECDC), da dicembre 2013 a novembre 2014, sono stati segnalati 3.840 casi di morbillo da 30 Stati membri dell’EU/EEA (il 65% dei quali confermati in laboratorio). L’Italia è il Paese con il maggior numero e il più alto tasso di segnalazioni ($n = 1.921$, 32,2 casi per milione di abitanti), seguita dalla Germania ($n = 348$), dalla Francia ($n = 269$) e dai Paesi Bassi ($n = 250$).

I dati nazionali confermano che il morbillo ha ancora un impatto di salute elevato. Le coperture vaccinali per MPR non sono ottimali e pertanto sono presenti sacche di persone su-

suscettibili al morbillo, soprattutto tra gli adolescenti e i giovani adulti. Nel 2014, secondo il sistema di sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia dell'Istituto Superiore di Sanità i casi di morbillo segnalati sono stati 1.674. L'incidenza dei casi di morbillo nel 2014 è stata pari a 2,8 casi per 100.000 abitanti. Il 58% dei casi si è verificato nella fascia di età 15-39 anni (età mediana dei casi 23 anni), a dimostrazione che, oltre a CV inadeguate nei bambini piccoli, sono ancora presenti nel nostro Paese gruppi di popolazione suscettibili al morbillo nelle fasce di età degli adolescenti e degli adulti. Per raggiungere l'eliminazione, quindi, – sottolinea nel suo Rapporto l'Istituto Superiore di Sanità – sarà necessario, non solo migliorare le CV nei bambini piccoli, ma anche vaccinare i suscettibili in queste fasce di età, anche attraverso campagne straordinarie di immunizzazione.

Una lettura di questi dati impone di non abbassare la guardia e di non sottovalutare gli effetti delle nuove ideologie anti-vaccinali che ritornano minacciosamente a far breccia nella popolazione.

Quanto più sarà frequente il numero di genitori che decidono, certamente in buona fede e in alcuni casi animati da paure e obiezioni che meritano comprensione, di non vaccinare i propri figli, tanto più sarà messo a repentaglio l'enorme vantaggio sociale che abbiamo conquistato grazie all'immunizzazione di massa. Rischiamo di trovarci in quello che Garrett Hardin, in un articolo pubblicato su *Science* del 1968, descriveva come la tragedia dei beni comuni.

Come se fossero gli utilizzatori di un pascolo libero dell'esempio di Hardin, padri e madri assillati da dubbi e spaventati da dati fraudolenti, reagiscono massimizzando l'interesse e la libertà individuale. Ma il vero pericolo che si nasconde ai loro occhi è rappresentato dalla falsa percezione che il bene comune (la salute) sia illimitato e sempre costante.

Se le scelte individuali continueranno a essere preferite rispetto agli interessi della collettività potremmo giungere presto a una soglia critica, oltre la quale, come la Storia insegna, c'è solo il fallimento del contratto sociale e la ricomparsa di nemici potentissimi che pensavamo di aver sconfitto molto tempo fa.

Il Morbillo è uno di loro.

