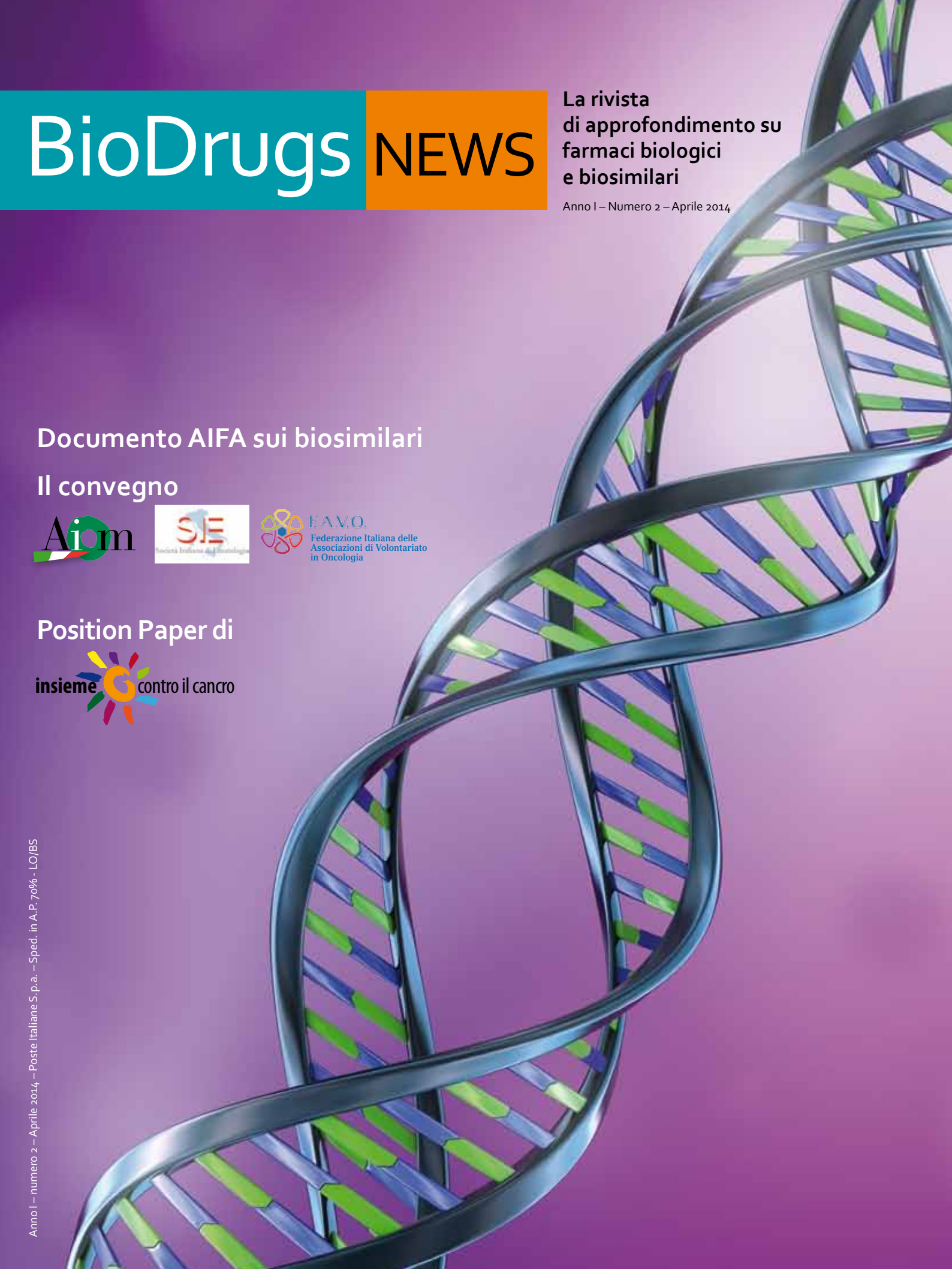
BioDrugs NEWS

La rivista
di approfondimento su
farmaci biologici
e biosimilari

Anno I – Numero 2 – Aprile 2014



Documento AIFA sui biosimilari

Il convegno

AIOM

SIE Società Italiana di Endocrinologia

FAVO
Federazione Italiana delle
Associazioni di Volontariato
in Oncologia

Position Paper di

insieme contro il cancro

Anno I – numero 2 – Aprile 2014 – Poste Italiane S.p.a. – Sped. in A.P. 70% - LO/BS

Indice

3 Editoriale. Biodrugs News, una tribuna su farmaci biologici e sostenibilità del sistema

4 Farmaci biosimilari: Il Position Paper AIFA

8 Immunogenicità: "Attenzione alle variazioni del processo produttivo"

12 Servono tempi certi per i farmaci salvavita
"Ancora troppi ritardi e la legge sui 100 giorni non è applicata"

14 "Vogliamo un paziente più esperto e consapevole. L'informazione è parte della cura"

16 Tumori: "Il nostro sistema di cure è fra i migliori al mondo. Ma servono più fondi da investire in campagne di prevenzione"

19 "Il 91% degli oncologi è preoccupato per i tagli. Servono risorse, ma permangono dubbi sui nuovi biosimilari"

21 Tumori: sono quasi tre milioni gli italiani colpiti «Il 57% ha sconfitto il cancro, +10% le guarigioni negli uomini»

25 Biosimilari, un possibile strumento per ridurre la spesa farmaceutica

27 Notizie in breve

29 Tumori: "Nuove regole per ridurre del 30% le liste d'attesa". Andiamo negli stadi a insegnare la prevenzione ai tifosi

31 Il sistema della prevenzione, dell'assistenza e della ricerca oncologica in Italia
Position Paper della Fondazione "Insieme contro il Cancro"

Comitato scientifico
Stefano Cascinu *(Presidente AIOM)*
Stefania Gori *(Segretario AIOM)*
Elisabetta Iannelli *(Segretario FAVO)*
Michele Carruba *(Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Translazionale, Università degli Studi di Milano)*

Direttore responsabile
Mauro Boldrini

Reg. Trib. di BS nº 29/2013 del 23/12/2013

Redazione
Alessandro Andriolo, Davide Antonioli, Antonella Boraso, Paolo Cabra, Fabrizio Fiorelli, Laura Gemelli

Segreteria di redazione
Paola Vivenzi
Sheila Zucchi

Editore
Intermedia srl
Amministratore:
Sabrina Smerrieri
Via Malta, 12B – 25124 Brescia
Tel. 030.226105 – Fax 030.2420472
intermedia@intermedianews.it

Stampa
Color Art
Rodengo Saiano (Bs)

Pubblicazione resa possibile grazie ad un educational grant di

Roche

Biodrugs News, una tribuna su farmaci biologici e sostenibilità del sistema

Questo numero di "Biodrugs News" si apre con un approfondimento sul *position paper* dell'AIFA. Un documento fondamentale e l'unico a cui fare riferimento in assenza di una legge che disciplini la materia. Fornisce agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni sulla definizione e sui principali criteri di caratterizzazione dei farmaci biologici e biosimilari, sulle normative regolatorie vigenti in Europa e sul ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale. Il documento è stato prodotto per promuovere la conoscenza e l'utilizzo di questi farmaci, in considerazione dell'importanza che i medicinali biologici, inclusi i biosimilari, rivestono per il trattamento di numerose patologie gravi, per molte delle quali in passato non era disponibile alcuna opzione terapeutica efficace. Va sottolineato, però, che manca ancora in Italia una legislazione 'ad hoc' che recepisca le linee guida dell'EMA. In assenza di una normativa nazionale, assistiamo a diverse regolamentazioni a livello regionale che rischiano di disorientare clinici e pazienti. In questo senso l'articolo di Elisabetta Iannelli, segretario FAVO, è particolarmente esaustivo nell'illustrare il punto di vista dei pazienti. I biosimilari, come è emerso anche nel convegno promosso da AIOM, SIE e FAVO lo scorso 30 gennaio alla Camera dei Deputati (a cui è dedicato un articolo in questo numero), possono svolgere una funzione importante nel garantire la sostenibilità del sistema, ma le esigenze di qualità, sicurezza ed efficacia per i malati devono sempre essere prioritarie.

Chiude questo numero un altro *position paper*, dedicato al *"Sistema della prevenzione, dell'assistenza e della ricerca oncologica in Italia"* e presentato lo scorso 25 febbraio dalla Fondazione "Insieme contro il Cancro" in un incontro con i giornalisti al Senato. Con i due capitoli su criticità e proposte di intervento, rappresenta uno strumento decisivo per impostare programmi di politica sanitaria.

Questo secondo numero di "Biodrugs News" evidenzia l'apertura della rivista ai contributi di tutti gli attori coinvolti nel panorama dei farmaci biologici. Vuole rappresentare una tribuna, aperta al confronto e dibattito, senza dimenticare il ruolo svolto dalle Istituzioni. Come sottolineato dalla senatrice Emilia Grazia De Biasi nel convegno AIOM SIE FAVO, l'Italia non può essere solo terreno di delocalizzazione, visto il ruolo svolto dal nostro Paese nella sperimentazione di molecole innovative. È indispensabile che le Istituzioni italiane riconoscano nell'industria farmaceutica un valore per il Sistema Paese ed un interlocutore valido per le scelte di politica farmaceutica e sanitaria. L'Europa ci fornisce un caso di studio come avvertimento: nel Vecchio Continente le politiche che hanno ostacolato l'innovazione, hanno ridotto fortemente la scoperta di nuovi farmaci: negli anni '70 il 55% delle nuove molecole era targato UE, oggi solo il 31%. In questi ultimi anni, inoltre, il mercato farmaceutico si sta muovendo verso i mercati emergenti e, di conseguenza, anche la produzione e gli investimenti si stanno spostando verso questi Paesi.

Mauro Boldrini
Direttore "Biodrugs News"

Farmaci biosimilari: Il Position Paper AIFA

Nel maggio 2013, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il Position Paper sui biosimilari di farmaci biologici in risposta alle direttive emesse dalla European Medicines Agency (EMA) l'anno precedente, con disposizioni già preannunciate nel Concept Paper del 2012.

Il Position Paper dell'AIFA riassume le caratteristiche generali dei biologici di riferimento e dei biosimilari e illustra le direttive per l'autorizzazione alla vendita e per la prescrizione di questi farmaci impiegati nella terapia di patologie croniche o potenzialmente letali, come tumori, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative.

Negli ultimi anni, la biotecnologia ha permesso lo sviluppo di terapie cosiddette biologiche, dalle quali milioni di pazienti hanno tratto beneficio. Il lungo processo di sviluppo dei biologici contribuisce a elevare il prezzo finale di questi farmaci e pone problemi di sostenibilità economica della spesa farmaceutica anche in Italia. Molti biologici sono ancora in fase di sviluppo clinico, ma altri hanno perso o sono in procinto di perdere la copertura brevettuale favorendo l'introduzione di nuovi farmaci biotecnologici, denominati biosimilari perché simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza al biologico di riferimento, ma non perfettamente identici come lo sono invece i generici dei farmaci non biologici.

I biosimilari devono essere prodotti secondo procedure e normative incluse in specifiche linee guida dell'EMA e commercializzati a prezzi inferiori al corrispondente biologico di riferimento, analogamente a quanto avviene per i generici. L'immissione in commercio dei biosimilari, dunque, rappresenta una grande opportunità per arginare i costi dei servizi sanitari nel prossimo futuro.

Cosa sono i farmaci biologici?

Secondo l'EMA, un medicinale biologico è quello che contiene uno o più componenti attivi derivati da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere

già presenti nell'organismo umano, ad esempio insulina, ormone della crescita ed eritropoietina. I biologici sono molecole più grandi e complesse dei non biologici e solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità (EMA/837505/2011).

Questi farmaci, che includono ormoni, enzimi, emoderivati e medicinali immunologici (sieri, vaccini, immunoglobuline, allergeni) o anticorpi monoclonali, sono diversi dai principi attivi sintetizzati con i processi tradizionali (sintesi chimica) per le dimensioni della molecola, la complessità della struttura, la stabilità del prodotto finale e la possibilità di manifestare modifiche durante e dopo il processo di produzione (come ad es. glicosilazione). Tutti i passaggi del processo di produzione possono introdurre elementi di differenziazione che contribuiscono all'unicità del prodotto finale ("il prodotto è il processo di produzione"), impedendone la trasferibilità tra laboratori. La struttura terziaria e quaternaria della proteina e il processo di produzione hanno un ruolo importante sul potenziale immunogenico di questi medicinali al punto che queste proteine possono essere riconosciute come estranee ('non-self') dall'organismo del paziente, con conseguente perdita di efficacia. Fortunatamente la maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate sono moderate e solo raramente influenzano la salute e la sicurezza del paziente. Le Autorità Regolatorie richiedono, oltre ad esami fisico-chimico-biologici, anche informazioni specifiche sul processo di produzione, sul potenziale immunogenico e sui problemi di sicurezza che da esso derivano, e controllano ogni passaggio della filiera di produzione per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza del farmaco biologico.

I biosimilari

Il termine 'biosimilare' identifica un prodotto simile a un medicinale biologico di riferimento, che ha già ricevuto l'autorizzazione dall'Autorità europea competente e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. Il concetto di 'medicinale biologico simile' è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea (EU) con la direttiva 2001/83/CE e successive modifiche (Direttiva 2003/63/CE e Direttiva 2004/27/CE).

Come il biologico di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale e viene approvato dopo che sia stato dimostrato che la variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia (Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012).

Un biosimilare e il prodotto di riferimento non sono identici, perché ottenuti con modalità diverse, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. L'iter registrativo è quindi diverso da quello dei farmaci equivalenti di medicinali non biologici, per i quali è necessario presentare solo i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II): per i biosimilari deve essere dimostrata la comparabilità tra il biosimilare e il suo prodotto di riferimento, attraverso il cosiddetto 'esercizio di comparabilità', cioè quell'insieme di procedure di confronto 'stepwise' che inizia con studi di qualità fisico-chimico-biologica e continua con la valutazione della comparabilità non clinica e clinica (studi comparativi) per la determinazione della qualità e della sicurezza, inclusi studi di immunogenicità.

Normativa europea di registrazione

L'Unione Europea (EU) ha, prima al mondo, regolamentato il processo di autorizzazione al commercio dei biosimilari attraverso l'EMA, seguita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e da molte Autorità regolatorie di nazioni quali Stati Uniti, Canada, Australia e Giappone.

In ambito europeo, tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali biologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA, con procedura centralizzata per tutti gli Stati membri. Per avere l'autorizzazione di un biosimilare è necessario che il prodotto biologico di riferimento abbia già ottenuto l'autorizzazione al commercio nell'ambito dell'EU, con un rapporto di registrazione completo, in accordo all'art. 8 della Direttiva 2001/83/EC.

L'EMA ha pubblicato un Concept Paper e le Linee Guida, sia generali che specifiche per i biosimilari, sulla dimostrazione di biosimilarità relativamente ai parametri di qualità, a studi clinici e non clinici, e specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari (eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, anticorpi monoclonali, ecc). Le linee guida sono aggiornate costantemente con gli ultimi dati clinici e scientifico-tecnologici. Secondo la normativa europea, per tutti i farmaci autorizzati deve essere fornita una denominazione commerciale, composta da un nome di fantasia (brand) o dalla denominazione del principio attivo seguita dal marchio o dal nome dell'azienda titolare di AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio). In questo modo, ogni farmaco biologico, compresi tutti i biosimilari, può essere identificato con una denominazione univoca formalmente autorizzata dall'EMA, affiancata dal numero di lotto, importante per l'identificazione del prodotto durante il monitoraggio delle reazioni avverse, per ottenere le informazioni sul farmaco e garantirne la tracciabilità.

Sicurezza dei biosimilari

I biosimilari devono essere prodotti secondo gli standard qualita-

tivi richiesti per tutti i medicinali (di sintesi chimica o prodotti di riferimento). Oltre a questo, le aziende produttrici dei farmaci biologici e dei biosimilari devono istituire un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto per un periodo post-commercializzazione, durante il quale le Autorità regolatorie possono intervenire con ispezioni periodiche del medicinale, degli stabilimenti di produzione e del sistema di monitoraggio, come avviene già prima dell'autorizzazione. Ogni azienda deve presentare con la domanda di autorizzazione anche un piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, EU-RMP), che deve descrivere il profilo di sicurezza del farmaco, le procedure da intraprendere per prevenire o minimizzare i rischi di tossicità, piani per individuare modalità atte a migliorare la conoscenza su sicurezza ed efficacia, i fattori di rischio degli effetti collaterali e, infine, la quantizzazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio. L'EU-RMP è specifico e deve essere approvato dalle Autorità competenti prima dell'immissione in commercio del farmaco: ciò significa che ogni biosimilare in commercio ha un EU-RMP in corso, con sintesi pubblicata nella Relazione di Valutazione Pubblica Europea (EPAR).

La nuova normativa sulla farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU) prevede inoltre l'inclusione di un testo standard, che invita sanitari e pazienti a segnalare ogni reazione avversa sospetta (Adverse Drug Reaction, ADR). Per tutti i farmaci, ma soprattutto per i biologici, è importante la precisa identificazione del farmaco: in ogni segnalazione di ADR è richiesta infatti la denominazione del prodotto e il numero di lotto.

In Italia, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA rappresenta uno strumento essenziale di implementazione della recente legislazione europea per migliorare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia dei cittadini verso le Istituzioni a un uso corretto dei farmaci biologici e biosimilari.

Uso di biosimilari per altre indicazioni terapeutiche

I farmaci biologici hanno spesso molteplici indicazioni terapeutiche e l'estrapolazione è stata presa in considerazione dall'EMA, che richiede, nel caso il farmaco originatore sia stato autorizzato per più di una indicazione, la conferma o se necessario la dimostrazione, separata per ogni singola indicazione, dell'efficacia e della sicurezza del farmaco biosimilare. In alcuni casi può essere possibile estrapolare per somiglianza terapeutica, ma la giustificazione dell'estrapolazione dovrà tener conto dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni e di eventuali problemi di sicurezza in sottopopolazioni diverse" (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).

In Italia, la legge n. 648/1996 prevede che siano utilizzati ed erogati a carico del SSN farmaci autorizzati per una diversa indicazione (off-label) per il trattamento di una patologia per la quale non sia disponibile una valida alternativa terapeutica, purché siano disponibili dati di sicurezza e di efficacia da studi di fase II e previo parere della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA. I medicinali che ricevono parere favorevole dalla CTS sono inseriti in un elenco, come stabilito dal Provvedimento del 20 luglio 2000 "Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario nazionale ai sensi della legge n.648/96". I prodotti biologici possono essere utilizzati 'off-label', ma l'inserimento di un biosimilare nell'elenco non è automatico, viene verificato caso per caso dalla CTS.

Ruolo dei biosimilari nel SSN

La diffusione dell'uso dei biosimilari potrebbe rappresentare un'opportunità per garantire l'accesso a farmaci biologici mantenendo la sostenibilità finanziaria dei servizi sanitari. La commercializzazione dei biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso a questi farmaci in due modi: da un lato possono favorire l'accessibilità dei biologici, innescando competitività e riduzione dei prezzi, e dall'altro i risparmi generati possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci, ad es. biotecnologici, rendendo più accessibile l'innovazione terapeutica.

Esistono tuttavia notevoli differenze tra gli Stati membri della EU sia come percentuale di utilizzo dei biosimilari che nelle politiche di decisione e regolamentazione dei prezzi. In Italia, l'iter per i farmaci biologici e biosimilari è lo stesso e prevede una procedura negoziale del prezzo tra AIFA e produttore (Delibera CIPE 1 febbraio 2001). Per i biosimilari, la negoziazione del prezzo ha come base di partenza una riduzione obbligatoria di almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco biologico di riferimento.

Intercambiabilità e sostituibilità

La sostituibilità, alla base della diffusione dei farmaci equivalenti, è un aspetto importante anche per i biosimilari: è necessario tuttavia

fare chiarezza tra i concetti di intercambiabilità e sostituibilità.

L'intercambiabilità è stata definita da una disposizione del WHO. Un prodotto è intercambiabile se "ha lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e può essere sostituito ad esso nella pratica clinica" (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006), su iniziativa o con l'accordo del medico che lo prescrive, in un determinato contesto clinico, per sostituzione di un farmaco con un equivalente (definizione della European Generic medicines Association, EGA) oppure con un altro farmaco che abbia lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico (definizione EPPIA-EBE/EuropaBIO).

Negli Stati Uniti, però, i termini 'intercambiabile' e 'intercambiabilità', quando riferiti a un biologico, indicano che "il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che lo ha prescritto" (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b). La definizione di intercambiabilità di un biosimilare, rispetto al prodotto di riferimento, è stabilita da una commissione della FDA e, successivamente a questa decisione, la scelta del clinico non è considerata.

La sostituibilità, invece, si riferisce alla pratica di sostituire un farmaco con un altro, spesso più economico per il SSN o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanza/e attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione, sia bioequivalente al medicinale di riferimento, come definito da studi di biodisponibilità. La sostituibilità automatica degli equivalenti avviene per facoltà o anche obbligatorietà del farmacista, conformemente a norme nazionali o locali, di dispensare un farmaco equivalente e intercambiabile senza consultare il medico che lo prescrive. Si distingue in primaria, cioè il biosimilare (o equivalente) è usato per un nuovo trattamento, al posto del prodotto di riferimento, e secondaria, che si riferisce alla pratica medica e/o del farmacista di modificare la terapia del paziente, già in trattamento con un farmaco biologico, con il biosimilare.

Sulla sostituibilità dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato autonomia decisionale e legislativa alle Autorità nazionali competenti degli Stati membri. L'EMA ha però raccomandato che la decisione prescrittiva del medicinale specifico, di riferimento o biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev.1; EMA/837805/2011).

In Italia, la posizione dell'AIFA è chiara: "i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti" e quindi esclude la sostituibilità automatica. L'AIFA ha deciso di non includere i biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica da parte del farmacista, quindi la scelta del trattamento con un biologico o biosimilare spetta solo al medico specialista. L'AIFA ribadisce che i biosimilari non solo costituiscono un'ulteriore opzione terapeutica, ma devono essere preferiti quando rappresentano un vantaggio economico specialmente nei pazienti naïve.

In conclusione, la diffusione dei farmaci biosimilari rappresenta un'importante opportunità per l'efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali, per la potenzialità di soddisfare la crescente domanda di salute pubblica in termini di efficacia, di personalizzazione delle terapie e di sicurezza dell'impiego. I biosimilari rappresentano, dunque, uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo del mercato dei biologici, competitivo e concorrenziale, necessario per la sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, in un ambito di razionalizzazione della spesa pubblica.

Riapertura della consultazione pubblica

A seguito delle richieste di chiarimenti sui biosimilari, pervenute successivamente all'adozione da parte dell'AIFA del Position Paper del maggio 2013, l'Agenzia regolatoria, il 6 marzo 2014, ha riaperto la consultazione pubblica sul documento.
I temi inerenti alla biosimilarità tra biologico originatore e corrispondente biosimilare e al relativo processo di accertamento condotto centralmente dall'EMA non saranno oggetto di ulteriori approfondimenti e/o chiarimenti, in considerazione dell'ampia trattazione già condotta nella versione attuale del Position Paper. Analogamente, rispetto al principio di centralità del medico prescrittore nella scelta tra biologico originatore e corrispondenti biosimilari, l'AIFA conferma quanto già affermato, anche relativamente alla non automatica sostituibilità. Il termine ultimo per l'invio dei commenti è fissato al 16 maggio 2014.

Immunogenicità: "Attenzione alle variazioni del processo produttivo"

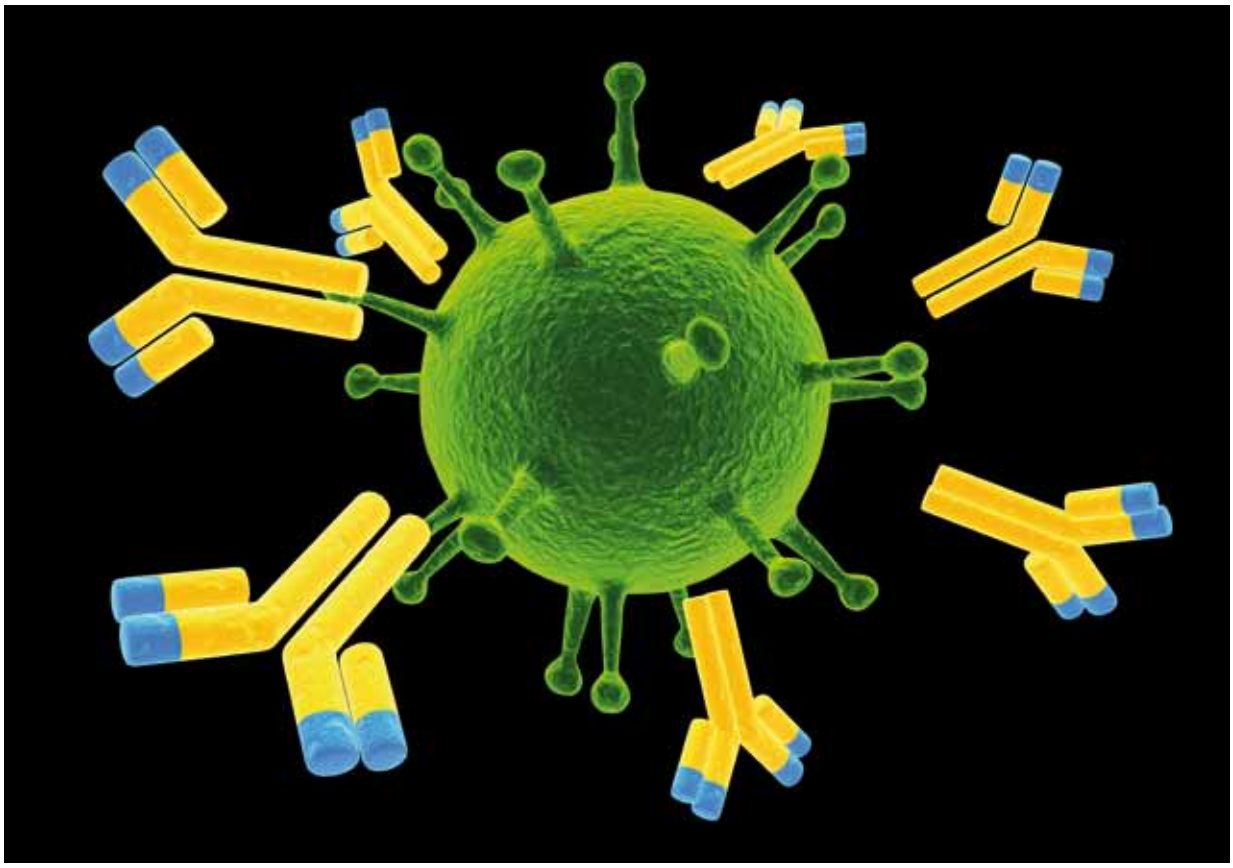
Gli anticorpi monoclonali (mAb) costituiscono un'ampia classe di agenti biologici per uso terapeutico; molti sono associati a immunogenicità e in alcuni casi possono evocare risposte cliniche diverse dalle desiderate o gravi ma rare reazioni avverse. L'immunogenicità è un importante problema che si presenta con l'uso dei trattamenti biologici. L'argomento è stato trattato a livello europeo nel documento "Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins" sui prodotti biologici dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) nel 2008. Le linee guida della European Medicines Agency (EMA), pubblicate il 12 maggio 2012, sulla valutazione dell'immunogenicità degli mAb per uso clinico, descrivono i fattori che influenzano l'immunogenicità, i problemi correlati alla valutazione degli mAb e degli anticorpi neutralizzanti indotti dagli stessi mAb e la determinazione del rischio di immunogenicità.

Tutte le proteine usate in terapia sono potenzialmente immunogeniche e le risposte variano dalla semplice reazione di tolleranza alla produzione di Ab, fino alla totale perdita dell'efficacia terapeutica. Alcune possono essere molto immunogeniche, altre meno. Gli anticorpi Ab prodotti possono essere neutralizzanti, quando si legano direttamente all'antigene o al sito dell'attività biologica, oppure non neutralizzanti, quando si legano alla proteina terapeutica senza alterare il sito dell'attività biologica.

Il processo di produzione dei mAb è complesso in quanto gli stessi possono esistere in diverse isoforme o varianti strutturali e la loro attività è sensibile a fattori quali la glicosilazione o altre modificazioni post-translazionali. Tutto ciò può avere un impatto sia su efficacia e sicurezza del mAb che sulla sua immunogenicità. Il mAb, oltre alla specificità di legame con l'antigene, possiede regioni Fc ('fragment-crystallizable') che possono mediare funzioni effettrici importanti, come la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e la citotossicità complemento-dipendente (CDC), che possono essere correlate al suo effetto terapeutico. Quindi, anche se il meccanismo primario sembra il legame con l'antigene, non si può escludere che la funzione effettrice Fc sia irrilevante dal punto di vista clinico. E ancora, tipo e grado di glicosilazione della porzione Fc di un Ab potrebbero influenzare alcune funzioni effettrici del mAb, come ADCC e CDC.

La risposta immunitaria classica si osserva quando proteine 'non-self' (di origine animale, microbica e vegetale) vengono somministrate all'uomo: la formazione di Ab è molto rapida, da pochi giorni a qualche settimana, spesso dopo una singola iniezione. Se, d'altra parte, la tolleranza immunologica verso le proteine 'self' diminuisce, si possono osservare Ab diretti verso queste proteine: la loro formazione è lenta e sembra si manifesti nei pazienti dopo mesi di trattamento; gli Ab sono principalmente di tipo neutralizzante e

Per *immunogenicità* si intende la capacità di un *antigene* di stimolare una risposta immunitaria, cioè di provocare la produzione di *anticorpi* (Ab) o di una risposta cellulo-mediata, e di reagire con il sistema immunitario.
Antigene è una qualsiasi molecola, non riconosciuta come 'self', che si lega a uno specifico anticorpo (o a un linfocita T). Tutti gli antigeni sono in grado di stimolare la produzione di Ab, ma solo pochi lo fanno direttamente perché la maggior parte si comporta da 'aptene', cioè legandosi a una molecola endogena (denominata 'carrier') che li fa diventare immunogeni. Un Ab può, quindi, essere antigenico senza essere immunogenico, se in certe condizioni e in determinati individui è in grado di indurre una risposta legandosi a specifici recettori immunitari.



possono persistere a lungo. Poiché i mAb murini sono maggiormente immunogenici nell'uomo e possono non presentare la funzione Fc, molti mAb sviluppati per l'uomo sono completamente umani (panitumumab), oppure chimerici, cioè con struttura in parte murina e in parte umana ottenuta con la tecnica del DNA ricombinante (rituximab) o, ancora, umanizzati (trastuzumab).

È importante, quando si producono biosimilari di mAb, considerare le differenze di immunogenicità tra mAb di riferimento e mAb biosimilare, perché, se queste sono elevate, le conseguenze degli Ab prodotti dall'organismo (anticorpi anti-farmaco, ADA) verso il nuovo mAb possono variare dalla reazione sistemica a quella locale, all'ipersensibilità acuta, non mediata da Ab. E, dal punto di vista clinico, si osserverà una perdita parziale o totale dell'efficacia, gravi eventi avversi o morte, associati alla formazione di ADA verso il biosimilare di mAb. Qualunque sia la natura degli ADA prodotti, le risposte immuni implicano un maggiore problema di sicurezza e di efficacia per le Autorità Regolatorie.

In molti Paesi dell'Unione Europea sono stati sviluppati, con il supporto delle risorse dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), programmi di farmacovigilanza post-marketing che invitano personale sanitario e pazienti a comunicare tutti gli eventi avversi e/o perdita di efficacia di un qualsiasi biosimilare. È doveroso, qui, ricordare l'ampia esperienza in Europa in materia di biosimilari: quella di epoetina alfa nel 2003 ha compreso 216.000 pazienti ogni anno con più di 5.000 pazienti studiati o di filgrastim con 3,5 milioni di pazienti ogni giorno, ad oggi senza manifestazione di importanti problemi di efficacia e sicurezza per questi prodotti.

L'immunogenicità dei biosimilari di mAb non può essere prevista dal processo di produzione e purificazione, ma può essere molto diversa dal biologico di riferimento. Infatti, anche lievi differenze della struttura terziaria e quaternaria della molecola possono avere un importante impatto ed è quindi necessario valutare sempre l'immunogenicità prima dell'immissione in commercio del biosimilare o dell'mAb attraverso la dimostrazione della produzione di ADA e la caratterizzazione del meccanismo di immunogenicità (neutralizzante o no).

Si ricorda che la risposta clinica al biosimilare di mAb (o al mAb di riferimento), dopo formazione di ADA, può variare da un aumento o una riduzione della 'clearance' del farmaco (cioè allontanamento dal circolo), alla neutralizzazione dell'azione farmacologica del biologico e di un'eventuale controparte cross-reattiva (che può portare a potenziale sindrome da deficienza) o alla risposta immune o alla reazione di ipersensibilità. La valutazione dell'immmunogenicità è complica-

ta dall'obbligo di studiare non solo il biosimilare ma anche uno o più biologici di riferimento e dalla non standardizzazione dei laboratori (tipo e metodi di studio). I dati di farmacocinetica e farmacodinamica e il profilo degli eventi avversi devono essere sempre considerati durante la valutazione dell'immunogenicità del biosimilare.

Sia l'EMA (European Medicines Agency) che la FDA (Food and Drugs Administration) richiedono studi comparativi che confermino che il biosimilare non è più immunogenico del mAb di riferimento. A livello europeo è necessaria la presentazione di un Piano di farmacovigilanza post-marketing per sorvegliare la sicurezza del biosimilare, specialmente se è un mAb. È noto, infatti, il caso di rhEPO (eritropoietina) nel biennio 2002-2003, quando pazienti con insufficienza renale hanno sviluppato anemia grave resistente all'eritropoietina, dipendente da trasfusione, causata da un'aplasia eritrocitaria anticorpo-mediata. Questo evento avverso grave era dovuto a una particolare forma di EPO, prodotta da una sola Azienda, che aveva adottato procedure diverse di produzione, formulazione e del contenitore primario. Da qui la necessità di testare l'immunogenicità di qualsiasi biosimilare.

L'EMA raccomanda un approccio multifattoriale, che prenda in considerazione tutti i meccanismi coinvolti. Le Aziende produttrici devono valutare il rischio immunogenetico di un biosimilare, caso per caso, per assicurare la sicurezza del suo utilizzo in clinica. Nessun metodo, in particolare, è raccomandato, data la variabilità e molteplicità dei fattori coinvolti, ma tutte le azioni devono essere identificate e dichiarate prima di iniziare gli studi clinici e dopo l'immissione in commercio del farmaco (Risk Management Plan).

L'EMA chiede alle Aziende produttrici di indicare i metodi di valutazione della presenza di ADA verso i mAb terapeutici, soprattutto quelli dei biosimilari, e di giustificare l'applicabilità dell'approccio scelto, includendo le limitazioni.

Studi richiesti

Gli studi *non clinici* devono includere studi di farmacodinamica *in vitro* e *in vivo* su animali, che valutino il legame con l'antigene, la presenza di glicosilazione e l'attività citotossica (ADCC e CDC), ma anche la fucosilazione (perché l'inclusione di residui fucosidici può alterare l'attività biologica con morte delle cellule target, attraverso ADCC). La presenza di ADA verso il mAb può essere rilevata con metodiche diverse (ELISA, anche con 'bridging', elettro-chemiluminescenza), che devono essere scelte sulla base della reazione immune, ma anche delle sostanze che possono interferire con il legame antigene-Ab, come l'effetto matrice di siero e plasma, con produzione di falsi positivi o falsi negativi o valutazione incorretta dell'Ab (per la presenza di proteine del complemento o legame con mannosio, recettori Fc, ecc). Le Aziende devono anche considerare la possibilità che i biosimilari dei mAb abbiano un'emivita più lunga (anche dei frammenti) e devono produrre dosaggi di conferma dell'immunogenicità (anch'essi complessi da identificare) e un siero di controllo positivo. La possibilità di poter valutare l'attività neutralizzante degli ADA con studi cellulari può rappresentare un vantaggio.

Classificazione del rischio

Come principio generale, dovrebbero essere presentati dati sufficienti per stimare la gravità, il tasso di occorrenza e la rilevazione del rischio al momento della presentazione della domanda di immissione in commercio di un mAb o di un suo biosimilare.

L'identificazione del rischio e di una strategia di valutazione dell'immunogenicità può ridurre o intensificare il programma di valutazione standard di un biosimilare: sono importanti le informazioni relative alla struttura del mAb e al suo meccanismo d'azione, ma non le uniche determinanti. Infatti, la percezione del rischio può essere maggiore se la metodologia non è sufficientemente sensibile, rendendo necessario un monitoraggio delle dinamiche della risposta anticorpale durante la terapia. Inoltre, esiste limitata esperienza clinica sui mAb emergenti, come quelli bispecifici, quindi per essi aumenta la percezione del rischio.

La valutazione del rischio richiede un approccio multidisciplinare che consideri tutti i fattori identificati (controllo di qualità e formulazione del prodotto, giustificazione dei limiti di accettazione delle varianti del prodotto e delle impurità del processo). Questo implica anche che la valutazione del rischio globale dovrebbe essere legata a ogni *'esercizio di comparabilità'* condotto durante lo sviluppo del farmaco, nel caso intervengano variazioni del mAb durante gli stadi dello sviluppo del biosimilare.

Numerosi fattori contribuiscono alla genesi della risposta immune contro i mAb e devono essere tutti considerati nella valutazione del rischio (vulnerabilità della popolazione dei pazienti, indice terapeutico, stato auto-immune, uso di immuno-soppressori in comedicazione, ecc.). L'immunogenicità inoltre è influenzata da fattori clinici come l'età (il turnover delle proteine è diverso nei bambini vs adulti) o la precedente esposizione a mAb simili o correlati.

Per la somministrazione di un mAb è necessario distinguere tra l'ambiente ospedaliero, che può offrire vantaggi se si dovessero manifestare reazioni da infusione o anafilassi, e l'uso a casa per via sottocutanea che può rappresentare un vantaggio per i pazienti. L'azienda che richiede la commercializzazio-

ne del mAb dovrebbe soppesare il rischio di risposta immune non voluta, ad es. alta incidenza di reazioni dopo uso sottocutaneo, e la disponibilità di trattamenti o di procedure diagnostiche alternativi in caso di perdita di efficacia o induzione di reazioni da infusione o anafilassi.

Monitoraggio e mitigazione del rischio

Secondo l'EMA, le Aziende dovrebbero pianificare con cura l'approccio di identificazione e valutazione del rischio fin dalle fasi iniziali del processo di sviluppo del biosimilare di un mAb, aggiornando i dati sulla base delle nuove acquisizioni emerse in questo periodo. Normalmente, all'inizio del processo di sviluppo viene assegnato un livello di rischio più alto, anche se il meccanismo d'azione non lo suggerisce, per la presenza di altri fattori di rischio. Successivamente, sulla base dei risultati degli studi condotti, si potrà modificare il livello di rischio: al momento della presentazione della domanda, si dovrebbero giustificare le scelte e discutere il concetto globale e l'estensione dell'esame di immunogenicità durante il programma di sviluppo.

A seconda degli esiti di valutazione del rischio, l'EMA può suggerire ulteriori studi clinici, ad es. l'esame delle immunoglobuline E (IgE) prima della somministrazione clinica del biosimilare di un mAb, se questo contiene carboidrati non umani, per prevenire l'anafilassi. Lo stesso test può essere considerato se l'incidenza di reazioni allergiche è risultata elevata alla prima somministrazione durante le fasi di sviluppo. A questo proposito, durante l'intero programma di sviluppo è consigliabile lo stoccaggio dei campioni, su base routinaria (con maggiore frequenza per i mAb a più alto rischio), analizzando anche i livelli anticorpali in tempo reale contemporaneamente ai parametri farmacocinetici e farmacodinamici, perché gli ADA verso i mAb, non neutralizzanti, possono essere indicatori precoci di sviluppo tardivo di ADA neutralizzanti.

Le strategie di mitigazione del rischio dovrebbero includere le modalità di gestione dei pazienti che manifestano risposta immune, ad es. intensificazione della schedula di trattamento senza compromettere la loro sicurezza o altro ancora.

In sintesi, nella domanda di autorizzazione al commercio, l'EMA raccomanda di presentare un sommario integrato della strategia di identificazione, caratterizzazione, monitoraggio, minimizzazione e mitigazione del rischio. L'approccio, basato sul rischio, dovrebbe essere preso in considerazione con il Risk Management Plan, discutendo come i rischi identificati durante il programma di sviluppo, i rischi potenziali o le informazioni mancanti dovrebbero essere affrontati dopo l'autorizzazione al commercio.

Michele Carruba
Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Translazionale, Università degli Studi di Milano

Fonti

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/11/WC500014438.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099361.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099362.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500117987.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/06/WC500128689.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/03/WC500163623.pdf

Immunogenicity of biosimilar monoclonal antibodies
Brinks V. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal) 2013;2(42-4)* Epub ahead of print

Clinical considerations for biosimilar antibodies
Mellstedt H. *Eur J Cancer Suppl Dec 2013;11(3):1*

Alla Camera dei Deputati convegno nazionale sulla sostenibilità del sistema sanitario

Servono tempi certi per i farmaci salvavita "Ancora troppi ritardi e la legge sui 100 giorni non è applicata"

Stefano Cascinu: "L'impatto economico per le cure anticancro è rimasto stabile negli ultimi anni". Le terapie già approvate e monitorate da AIFA devono essere disponibili in tutte le Regioni

I farmaci anticancro salvavita devono essere subito disponibili su tutto il territorio. Oggi non è così. In alcune Regioni si registrano ancora ritardi di 50 mesi prima dell'inserimento nei prontuari locali delle terapie innovative che hanno già ottenuto il giudizio positivo dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). La grave situazione, già denunciata due anni fa, non è migliorata. Inoltre l'esame da parte dell'agenzia regolatoria per la registrazione dei nuovi farmaci deve avvenire in tempi certi, senza dilazioni: la legge che stabilisce il termine dei 100 giorni non è applicata. Per questo AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), SIE (Società Italiana di Ematologia) e FAVO (Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia) hanno presentato alla Commissione Igiene e Sanità del Senato e alla Commissione Affari Sociali della Camera un documento programmatico con due proposte da attuare in tempi brevi, illustrate al convegno nazionale *"Farmaco e sostenibilità nella cura del paziente oncologico"*, che si è svolto il 30 gennaio scorso alla Camera dei Deputati (Palazzo Marini). Da un lato, clinici e pazienti chiedono che possa essere considerata la rimodulazione del "Decreto Balduzzi", per consentire l'accesso immediato a tutti i farmaci salvavita e non solo a quelli considerati innovativi. Dall'altro, è necessario attivare uno stretto monitoraggio sul rispetto del termine dei 100 giorni per l'esame delle terapie innovative da parte dell'AIFA. "Siamo consapevoli – ha affermato **Stefano Cascinu**, presidente AIOM – che il contenimento dei costi rappresenti una priorità e noi siamo pronti a fare la nostra parte. Per garantire la sostenibilità del sistema sanitario, messo a dura prova dai tagli determinati dalla spending review, la parola d'ordine è appropriatezza: vi sono cure di non comprovata efficacia che costano ogni anno circa 350 milioni di euro. Anche nel settore oncologico si deve procedere all'eliminazione di spese improprie, per rendere più efficiente l'organizzazione dei servizi e più efficace l'utilizzo delle risorse. Non possiamo però accettare l'idea di porre la spesa farmaceutica oncologica come l'origine di tutti i problemi. L'impatto economico per le terapie antitumorali è rimasto sostanzialmente stabile negli ultimi anni. Le varie commissioni regionali spesso non sono altro che inutili duplicati dell'agenzia regolatoria europea e di quella italiana. Il terzo livello di approvazione deve

essere eliminato". L'ostacolo pareva risolto con il cosiddetto "Decreto Balduzzi" (D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazione dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189). "Questo provvedimento – ha spiegato **Francesco De Lorenzo**, presidente FAVO – avrebbe dovuto eliminare le precedenti, inaccettabili disparità di trattamento nelle varie Regioni e assicurare ovunque la disponibilità dei farmaci innovativi, riducendo la mobilità interregionale. Ma, a oggi, tutte le diseguaglianze denunciate negli anni precedenti non sono state risolte. La battaglia è stata vinta solo sulla carta, con la conseguenza che le Regioni continuano a limitare l'accesso alle terapie salvavita, indipendentemente dall'approvazione dell'AIFA. La mancata applicazione del 'Decreto Balduzzi' dipende da un'interpretazione limitativa del concetto di innovatività. Di fatto l'agenzia regolatoria non attribuisce questo requisito ai farmaci salvavita già in commercio. Ma va sottolineato che si tratta di cure erogate sotto stretto monitoraggio dell'AIFA ed è quindi esclusa ogni forma di inappropriatezza". "Garantire a tutti i pazienti i farmaci salvavita? È compito del Governo" ha evidenziato la presidente della Commissione Igiene e Sanità del Senato, **Emilia Grazia De Biasi**, che ha auspicato di "inserire, appena possibile, un emendamento per snellire il processo di autorizzazione dei farmaci e abbreviare i tempi di commercializzazione, intervenendo in particolare nel rapporto fra AIFA e Regioni". Va ricordato che le terapie oncologiche rappresentano il 25% della spesa ospedaliera per i medicinali, ma incidono solo sul 4% del totale di quella ospedaliera. "L'allungamento della vita – ha spiegato **Luca Pani**, Direttore Generale AIFA – è garantito anche da farmaci antineoplastici sempre più efficaci. Si tratta quindi di un circolo virtuoso, ma con un'inevitabile serie di costi da affrontare. Il tetto della spesa farmaceutica territoriale è stato ridotto e portato all'11,35% del Fondo sanitario nazionale, il tetto di quella ospedaliera è al 3,5%. La maggior parte dei farmaci anticancro rientra fra quelli ospedalieri, per cui è pre-

Vargiu: "Innovazione per garantire equità e universalità"

"La disponibilità dei farmaci innovativi e salvavita per i pazienti oncologici è parte sostanziale della sfida di innovazione del nostro sistema sanitario – ha dichiarato **Pierpaolo Vargiu**, presidente della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati –. Oggi, la disponibilità per i pazienti dei farmaci oncologici è differente nelle diverse realtà regionali italiane: significa che ci sono cittadini più garantiti e altri meno garantiti, in rapporto alla sede di residenza. In altre parole, significa che in Italia sta saltando la garanzia dei LEA uguali per tutti ed è a rischio la stessa equità e universalità del nostro sistema sanitario". "La politica è dunque chiamata ora a scelte coraggiose, niente polvere sotto il tappeto, niente stantie pregiudiziali ideologiche. Le scelte coraggiose riguardano in primo luogo il finanziamento del sistema, che oggi non sembra più reggere le nuove sfide di salute e, conseguentemente, la garanzia dell'offerta di salute nelle aree deboli del Paese: sarebbe intollerabile – ha concluso Vargiu – se ci si allontanasse sempre di più dagli standard di qualità delle Regioni più evolute".

vedibile che quest'ultima percentuale sarà superata". Oggi anche i cosiddetti big killer (tumore del polmone, colon retto, seno, prostata e stomaco) fanno meno paura grazie alla diagnosi precoce e a terapie sempre più efficaci. "La non disponibilità di cure adeguate – ha sottolineato il presidente SIE **Fabrizio Pane** – implica costi ingenti, che per i pazienti oncologici sono stati stimati in decine di miliardi di euro. Va ricordato che proprio l'ematologia ha aperto più di 10 anni fa la strada ai cosiddetti farmaci intelligenti, che sono stati applicati con successo anche nel trattamento di altre neoplasie. Le terapie mirate hanno rivoluzionato la cura delle leucemie, colpendo in modo selettivo il difetto molecolare". Un altro punto critico è rappresentato dai tempi di approvazione dell'AIFA, ancora troppo lunghi. Dopo il giudizio positivo da parte dell'EMA, trascorrono in media 12-15 mesi perché un nuovo farmaco riceva l'ok dall'agenzia regolatoria italiana. "Per superare questi ritardi – ha concluso **Francesco Cognetti,** presidente della Fondazione 'Insieme contro il Cancro' –, a seguito delle sollecitazioni avanzate da FAVO e AIOM e fatte proprie dal Ministro della Salute Beatrice Lorenzin, il Governo Letta lo scorso luglio ha approvato un emendamento al 'Decreto del Fare'. È stato stabilito l'obbligo per l'AIFA di valutare, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del servizio sanitario, le domande dei farmaci innovativi entro un periodo massimo di 100 giorni. Ma questa legge, allo stato attuale, non sembra sia applicata né applicabile. Chiediamo che il Parlamento si attivi per monitorare, anche attraverso un Sindacato Ispettivo, il rispetto di questa legge. Altrimenti vanno fissati termini diversi, ma certi".

"Vogliamo un paziente più esperto e consapevole. L'informazione è parte della cura"

Con la prossima introduzione dei nuovi e più complessi biosimilari di anticorpi monoclonali si ha ancora la percezione che molto debba essere fatto in tema di conoscenza delle particolari caratteristiche di questi farmaci. Nel 2010 l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) insieme alla Società Italiana di Nefrologia (Sin), alla Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) e all'Associazione Italiana Malati di Cancro (AIMaC), ha realizzato un sondaggio conoscitivo rivolto ai pazienti sul tema "Farmaci Biologici e Biosimilari". I dati ottenuti (356 i questionari validi ricevuti) si sono rivelati estremamente interessanti evidenziando che, nonostante i biosimilari fossero già una realtà introdotta nella pratica clinica, era molto incerta la conoscenza di essi da parte dei pazienti. Sei pazienti su 10 non sapevano indicare se i biosimilari – molecole simili, ma non uguali all'originale biotecnologico – fossero già disponibili nel nostro Paese, mentre il 46% dei partecipanti non ne conosceva i potenziali effetti collaterali. Sotto il profilo del possibile utilizzo di un biosimilare, solo il 15% sarebbe stato disposto a sostituire il farmaco biologico con cui era in terapia con il relativo biosimilare, mentre solo l'8% riteneva il minor costo del trattamento una ragione valida per tale sostituzione. Circa la percezione delle differenze tra tipologie di farmaci, il 60% riteneva che i biosimilari venissero prodotti con processi diversi e più complessi rispetto a quelli adottati per i farmaci generici e il 40% era consapevole della rigorosa sorveglianza relativa all'osservazione dei potenziali effetti collaterali dei biosimilari.

Gli anticorpi monoclonali rappresentano armi fondamentali nella lotta contro i tumori. Basti pensare ai progressi in alcune neoplasie particolarmente frequenti come quella del seno, che nel 2013 nel nostro Paese ha fatto registrare 48mila nuovi casi. Siamo consapevoli che l'arrivo nei prossimi anni dei biosimilari di anticorpi monoclonali rappresenti un'opportunità importante per liberare risorse economiche da destinare all'innovazione; tuttavia per la loro complessità strutturale, per la necessità di misurarne l'efficacia e per l'utilizzo in patologie gravi come quelle tumorali, richiedono grande attenzione e monitoraggi costanti di farmacovigilanza.

Perché vengono sviluppati i biosimilari

Alla base dello sviluppo dei biosimilari c'è la stessa idea che ha con-

dotto alla produzione dei generici: fornire un'alternativa più economica al paziente e al SSN quando scade il brevetto degli originatori.

Tuttavia, il paragone con i farmaci generici è sbagliato e fuorviante per molte ragioni. Un biosimilare e il suo originatore, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono uguali, ma solo simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza. A differenza dei farmaci tradizionali, i cui generici sono considerati identici ai medicinali di riferimento e quindi autorizzati alla vendita con procedure semplificate, la complessità della struttura dei biologici e le metodiche di produzione diverse possono determinare differenze non trascurabili tra un biosimilare e il farmaco di riferimento. Differenze lievi possono, tuttavia, causare potenziali variazioni in termini di efficacia, immunogenicità, sicurezza, indicazioni d'uso. Per queste ragioni, in Europa e negli USA, i test preliminari e le procedure di autorizzazione previste per i biosimilari sono diverse, più lunghe e molto più approfondite rispetto a quelle relative ai generici.

I farmaci biosimilari consentono di sviluppare un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, a condizione di tutelare le imprescindibili esigenze di qualità e sicurezza per i pazienti. È essenziale garantire che un numero sempre maggiore di persone possa accedere ai farmaci innovativi. I risparmi che derivano dai biosimilari possono essere infatti utilizzati per finanziare altri trattamenti e stimolare l'innovazione.

Il principio di continuità terapeutica

FAVO è impegnata a rivendicare il diritto alla continuità di trattamento con il farmaco originatore. La sostituibilità secondaria può essere accettata solo con il consenso informato del paziente e non per motivazioni di carattere economico. La scelta terapeutica, dal punto di vista etico e legale, è di esclusiva responsabilità del medico, che dovrà restare libero di valutare caso per caso le migliori modalità di trattamento per il singolo paziente. Ciò non riduce l'importanza dell'informazione del paziente, attraverso la spiegazione e la compilazione del consenso informato. Nei casi in cui il farmaco originator sia approvato per più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del biosimilare dovrebbero essere dimostrate separatamente per ogni singola indicazione, come indicato nelle linee guida emanate dall'EMA al riguardo.

Il ruolo chiave dell'informazione

I pazienti devono ricevere informazioni, prima del trattamento, sulla differenza tra farmaco originator e biosimilare. Vogliamo un paziente più esperto e consapevole, perché l'informazione è già parte della cura. Per facilitare la comunicazione medico-paziente e la comprensione del consenso informato, FAVO ha proposto di eliminare dal concept paper dell'AIFA sui biosimilari (25 luglio 2012) termini come "biobetter", che aggiungono confusione alle già documentate difficoltà di informazione. Nel position paper AIFA sui biosimilari (13 maggio 2013) questo termine è stato effettivamente eliminato.

Però il contributo di FAVO al Position Paper AIFA è stato recepito solo parzialmente. In particolare, quanto stabilito nel documento ("*la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore*", p.13) non assicura in maniera esplicita il diritto del malato ad essere informato sull'eventuale cambiamento di terapia e a partecipare attivamente alla scelta del trattamento. E non è sottolineato in maniera chiara che la sostenibilità finanziaria (evidente nel passaggio "*i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti 'naive'*", p.13) non deve essere condizionante nei confronti della continuità della terapia.

L'AIFA ha riaperto la consultazione pubblica il 6 marzo scorso, ma limita le segnalazioni pubbliche solo ad alcune parti del Position Paper. E sembra non voler recepire totalmente i suggerimenti ribaditi da FAVO all'incontro Open AIFA dello scorso 14 febbraio sul diritto del paziente ad essere informato.

Avv. Elisabetta Iannelli
Segretario FAVO - Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

Alla Camera convegno promosso dalla Fondazione "Insieme contro il Cancro"

Tumori: "Il nostro sistema di cure è fra i migliori al mondo. Ma servono più fondi da investire in campagne di prevenzione"

I confronti internazionali premiano la qualità dell'assistenza nella Penisola, dove la sanità assorbe il 9,2% del Pil, meno che in Francia, Germania, Inghilterra e Stati Uniti. Il presidente Francesco Cognetti: "Le Istituzioni si impegnino di più nel sostenere anche programmi di screening per la diagnosi precoce"

Il nostro sistema sanitario funziona ed è uno dei migliori al mondo. Bastano alcuni parametri per dimostrarlo: per aspettativa di vita alla nascita l'Italia si colloca al terzo posto (82,7 anni), dopo Svizzera e Giappone e sopra la media OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico). E il nostro Paese, in un ventennio (1990-2011), ha fatto registrare una diminuzione del tasso di mortalità per cancro pari al 20%, in netto vantaggio rispetto al dato medio OCSE (-14%). Risultati ottimali, soprattutto se considerati in rapporto alla spesa. Infatti la sanità costa agli italiani il 9,2% del Pil (rapporto OCSE, Health at a Glance 2013), molto meno che ai francesi (11,6%), ai tedeschi (11,3%), agli svedesi (9,5%), agli inglesi (9,4%) e quasi la metà che ai cittadini statunitensi (17,7%). "Ma, nei programmi di prevenzione, l'Italia

è ultima in Europa – ha spiegato **Francesco Cognetti**, presidente della Fondazione 'Insieme contro il Cancro' –. In queste iniziative investiamo solo lo 0,5% della spesa sanitaria complessiva, contro una media Ue del 2,9%. Ben al di sopra si collocano Paesi come Germania (3,2), Svezia (3,6), Olanda (4,8) e Romania (6,2). Alla vigilia del semestre di presidenza del Consiglio dell'Unione europea, è necessario che le Istituzioni diano un segnale forte: servono più fondi da destinare in campagne di prevenzione". L'appello è venuto dal convegno *"L'innovazione e la ricerca farmaceutica in oncologia. Il 'caso Italia', fra confronti internazionali e ruolo delle Istituzioni"*, promosso il 25 marzo scorso dalla Fondazione "Insieme contro il Cancro" alla Camera dei Deputati, con la partecipazione di parlamentari europei e rappresentanti dell'Ambasciata americana. "L'impegno della comunità scientifica – ha sottolineato la Presidente della Camera dei Deputati, **Laura Boldrini**, nel messaggio inviato al convegno – nella lotta contro tale patologia, con la costante ricerca di nuove strategie di diagnosi e cura, deve essere dunque efficacemente affiancato e supportato con politiche coraggiose e lungimiranti che riconoscano, come punto qualificante e irrinunciabile, il valore della prevenzione e della ricerca. In questo settore, dobbiamo purtroppo registrare carenze e ritardi dell'Italia rispetto a molti altri Paesi. Aspirare, inoltre, ad elevati standard di prevenzione e di cura non risponde soltanto ad ambizioni di progresso tecnologico e scientifico ma anche di civiltà e di democrazia".

"Il Presidente Hollande ha recentemente presentato un piano quinquennale, stanziando 1,5 miliardi di euro per promuovere programmi di prevenzione oncologica – ha continuato il prof. **Cognetti** –. Deve essere seguito l'esempio francese. Studi scientifici evidenziano che, seguendo semplici regole (no al fumo, dieta equilibrata, esercizio fisico costante), il 30% dei tumori è prevenibile. Ma ancora troppe persone non ne sono consapevoli. È necessario più impegno nel sensibilizzare i cittadini non solo sugli stili di vita corretti, ma anche sull'importanza della diagnosi precoce. Ad esempio, in Italia la diffusione degli screening per il tumore alla cervice e al seno è inferiore rispetto alla media OCSE. Ricordiamo che, nei Paesi occidentali, stanno diventando sempre più pressanti le esigenze di sostenibilità economica determinate dalla crescente domanda di salute, in particolare in Italia, dove la popolazione è fra le più vecchie del mondo e si prevede che entro il 2030 il 30% dei cittadini avrà più di 65 anni".

L'allungamento della vita è garantito anche da farmaci antitumorali innovativi sempre più efficaci.

"Si tratta quindi di un circolo virtuoso, ma con un'inevitabile serie di costi da affrontare – ha sottolineato **Stefano Cascinu**, presidente AIOM –. Il tetto della spesa farmaceutica territoriale è stato ridotto e portato all'11,35% del Fondo sanitario nazionale, il tetto di quella ospedaliera è al 3,5%. La maggior parte delle terapie anticancro rientra fra quelle nosocomiali, per cui è prevedibile che quest'ultima percentuale sarà superata e dovrà essere rivista. Ma le esigenze di contenimento dei costi non possono frenare la spinta verso l'innovazione. I nuovi farmaci hanno cambiato la storia naturale di alcune neoplasie. È necessario mantenere costante il rapporto tra spesa farmaceutica e Pil ed investire le risorse liberate dalla scadenza dei brevetti e dall'uso dei farmaci generici e biosimilari. Così sarà possibile attuare politiche in grado di premiare l'innovazione". In Europa alcune scelte hanno ridotto fortemente la scoperta di farmaci innovativi: negli anni '70 il 55% delle nuove molecole era targato EU, oggi solo il 31%.

"In Italia, le associazioni dei pazienti non sono a nessun livello coinvolte dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nonostante una specifica norma prevista da una legge dello Stato – ha affermato **Francesco De Lorenzo**, presidente European Cancer Patient Coalition (ECPC) –. In Europa invece, all'EMA (European Medicines Agency), la voce dei malati è costantemente ascoltata nel Patient Consumer Working Group. Pazienti e società scientifiche non intendono intervenire nei processi decisionali dell'AIFA, ma rivendicano il diritto di essere convocati ed ascoltati per quanto attiene alle questioni regolatorie, come sancito nella legge di conversione del Decreto Legge Balduzzi (art. 10, legge 8 novembre 2012 n.189). Il provvedimento prevede l'istituzione di un tavolo permanente di monitoraggio dei prontuari terapeutici ospedalieri presso l'Agenzia regolatoria italiana, cui le associazioni dei pazienti devono partecipare attraverso audizioni periodiche. E questa norma, ad oggi, non è stata applicata".

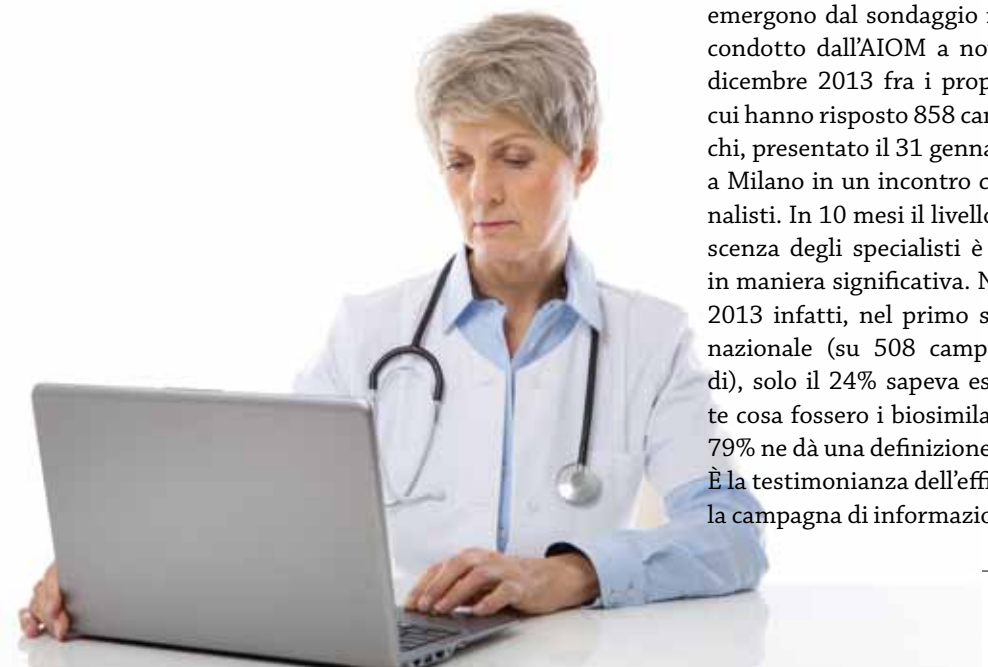
Nell'utilizzo di strumenti sofisticati di analisi sanitaria viene smentita l'opinione negativa che troppo spesso caratterizza il nostro Paese: infatti, le statistiche collocano l'Italia al terzo posto fra le nazioni OCSE per la disponibilità di macchine per la risonanza magnetica e all'ottavo per la tomografia assiale computerizzata (TAC). Un aspetto critico riguarda invece la diminuzione complessiva dei finanziamenti pubblici per la ricerca corrente, da circa 200 milioni a 150 all'anno in un quinquennio. "È necessario – ha sottolineato il prof. **Cognetti** –, attraverso azioni coese e sinergiche fra Istituzioni, associazioni di pazienti, opinion leader e industria, porre attenzione al problema della ricerca innovativa in oncologia e alla necessità di uniformità nell'accesso alle cure per i pazienti colpiti da tumore nel nostro Paese, dove permangono intollerabili ritardi e discriminazioni. Inoltre i tempi e l'entità del rimborso dei farmaci innovativi devono essere correlati al reale beneficio arrecato ai pazienti, anche in relazione all'efficacia clinica di altri farmaci già in commercio. È un passo in avanti fondamentale per razionalizzare e migliorare l'efficienza del sistema. È necessaria e non più rinviabile una riforma del sistema che renda il nostro Paese attrattivo per gli investimenti, da parte delle aziende farmaceutiche e degli enti di ricerca pubblici e privati. A tutto vantaggio soprattutto dei pazienti, che potranno accedere con maggiore facilità alle molecole più innovative".

"L'Italia – ha concluso **Antonio Tajani**, Vice Presidente Commissione europea – non deve essere terreno di delocalizzazione, visto che è leader nella ricerca di molecole efficaci, che poi però vengono spesso prodotte all'estero. Il settore farmaceutico rappresenta il crocevia di tre questioni centrali ma non facilmente conciliabili: la ricerca scientifica, la sostenibilità del servizio sanitario e l'attrattività degli investimenti esteri. Se l'Italia sarà capace di definire con chiarezza come intende incentivare l'innovazione, molte aziende, che non hanno investito in Italia negli ultimi anni, potranno rivedere le loro strategie di investimento".

I risultati dell'indagine condotta dall'AIOM fra 858 camici bianchi

"Il 91% degli oncologi è preoccupato per i tagli. Servono risorse, ma permangono dubbi sui nuovi biosimilari"

Funzionano le campagne di informazione. In un anno è cresciuto il livello di conoscenza dei clinici: il 79% dà una definizione corretta dei farmaci simili ma non uguali all'originator (il 24% nel marzo 2013). I biosimilari di anticorpi monoclonali richiedono approfondimenti su efficacia e sicurezza per i pazienti



Il 98% degli oncologi italiani utilizza i farmaci biotecnologici, efficaci contro la gran parte dei tumori. E l'88% è convinto che la decisione sulla sostituibilità con i biosimilari, prodotti simili ma non uguali ai più complessi originali biotech, debba essere di esclusiva competenza dell'oncologo. Per il 70% dei clinici l'estensione d'uso del biosimilare per indicazioni diverse da quelle contenute nel dossier registrativo potrebbe essere inadeguata, soprattutto per molecole quali gli anticorpi monoclonali, e ogni nuova indicazione terapeutica dovrebbe essere sottoposta a iter registrativo specifico. Molto sentito il tema dei tagli alla spesa sanitaria, che per il 91% (83% nel marzo 2013) pesano sulla capacità di curare al meglio i pazienti, con un incremento dell'8% in pochi mesi. I dati emergono dal sondaggio nazionale condotto dall'AIOM a novembre e dicembre 2013 fra i propri soci, a cui hanno risposto 858 camici bianchi, presentato il 31 gennaio scorso a Milano in un incontro con i giornalisti. In 10 mesi il livello di conoscenza degli specialisti è cresciuto in maniera significativa. Nel marzo 2013 infatti, nel primo sondaggio nazionale (su 508 campioni validi), solo il 24% sapeva esattamente cosa fossero i biosimilari, oggi il 79% ne dà una definizione corretta. È la testimonianza dell'efficacia della campagna di informazione svolta dalla società scientifica con il Tour ("Biosimilari da anticorpi monoclonali in oncologia. La sicurezza del paziente prima di tutto") in nove Regioni nel corso del 2013. I risultati dei sondaggi regionali, realizzati nel corso delle nove tappe, sono disponibili sul sito biodrugsnews.net, promosso dall'AIOM. L'arrivo nei prossimi anni dei biosimilari di anticorpi monoclonali in oncologia richiede approfondimenti sulla loro efficacia e sicurezza per i pazienti. "Il 76% dei clinici – ha spiegato il presidente AIOM **Stefano Cascinu** – ritiene che l'istituzione di un budget nazionale per l'oncologia possa favorire la programmazione sanitaria. Devono essere colte le opportunità per risparmiare risorse, per cui è importante promuovere un dibattito sul tema. Nel 2013 sono state registrate in Italia 366mila nuove diagnosi di cancro e circa 173mila decessi. È identica la percentuale (44%) di oncologi che ritengono che i biosimilari di anticorpi monoclonali possano favorire il contenimento dei costi e di coloro che sostengono invece sia più utile cercare margini di risparmio in altre voci di spesa. Per il 71% (65% nel marzo 2013) i nuovi biosimilari sono più complessi di quelli attualmente disponibili, richiedono processi di vigilanza più accurati e appositi registri e studi clinici con endpoint validati. Una variazione, anche minima, apportata a qualsi-

asi passaggio del processo produttivo, può avere conseguenze importanti". In particolare l'immunogenicità, cioè la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo, potrebbe risultare maggiore nel biosimilare rispetto all'originator, costituendo un problema nell'analisi del rapporto rischio/beneficio e mettendo in discussione la biosimilarità. "Promuovere informazione e cultura sui biosimilari di anticorpi monoclonali – ha affermato il presidente eletto AIOM **Carmine Pinto** – rappresenta l'azione più importante che una società scientifica come l'AIOM deve intraprendere su un tema così delicato, come sottolineato dal 59% degli intervistati. Il 21% ritiene fondamentale collaborare con le Istituzioni sanitarie per regolamentare il settore e il 18% verificare e trasmettere a tutti i soci gli studi clinici che hanno portato alla registrazione di questi farmaci". "Sarebbe auspicabile la continuità terapeutica per ogni paziente già in trattamento con l'originator – ha sottolineato **Elisabetta Iannelli**, segretario FAVO –. La sostituibilità può essere accettata solo con il consenso informato del paziente e non per motivazioni di carattere economico. In ogni caso i pazienti devono essere informati, prima del trattamento, della differenza tra originator e biosimilare. L'utilizzo di questi farmaci, considerando il numero di terapie anticancro ad alto costo il cui brevetto scadrà nei prossimi anni, potrebbe permettere una razionalizzazione della spesa sanitaria, con la disponibilità di risorse economiche per i nuovi trattamenti innovativi".

Per il 66% degli intervistati (62% nel marzo 2013) le maggiori criticità legate all'uso dei farmaci simili (ma non uguali) agli originator derivano dal fatto che possono funzionare in maniera differente rispetto al medicinale di riferimento e per il 19% dal diverso grado di immunogenicità. Anche per i biosimilari la procedura di approvazione è centralizzata a livello europeo. "La procedura – ha continuato **Michele Carruba**, Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Translazionale dell'Università degli Studi di Milano – è molto diversa da quella necessaria per l'introduzione sul mercato di un generico. Le linee guida dell'EMA stabiliscono infatti che è necessario condurre studi clinici mirati per dimostrare la sovrapponibilità dell'azione biologica di un biosimilare con quella dell'originator. Il generico è la copia di un farmaco di sintesi chimica, il cui processo di produzione è standardizzato e costantemente riproducibile, grazie alle metodiche analitiche disponibili. I farmaci biologici hanno dimensioni da 100 a 1000 volte maggiori di quelli di sintesi e una struttura molecolare più complessa: ogni fase produttiva è di difficile riproducibilità, perché possono subire modifiche che ne indirizzano l'attività biologica. Il principio attivo del biosimilare è analogo, ma non identico a quello contenuto nell'originatore. La complessità del metodo di produzione dei medicinali biologici ne determina, infatti, differenze qualitative e quantitative (contenuto, potenza, microeterogenicità, immunogenicità). In misura decisamente superiore ai farmaci a basso peso molecolare, la qualità del prodotto finale (incluse efficacia e sicurezza) dipende dal processo di fabbricazione. Da qui l'importanza dell'esercizio di confronto (*comparability exercise*) richiesto per la commercializzazione. Le differenze tra originator e biosimilare possono essere tanto maggiori quanto più complessa è la struttura della molecola, ad esempio nel caso dei biosimilari di anticorpi monoclonali. Ecco perché le attività di sorveglianza postmarketing sono cruciali". Va infatti ricordato che questi prodotti sono sottoposti a monitoraggio intensivo da parte dell'AIFA per 5 anni dalla commercializzazione. L'agenzia regolatoria italiana, nel Position Paper del 13 maggio 2013, chiarisce che biologici e biosimilari non possono essere considerati equivalenti, escludendone quindi la sostituibilità automatica. Proprio perché i biosimilari sono simili, ma non identici agli originatori, l'AIFA ha deciso di non includerli nelle liste di trasparenza, che consentono la sostituibilità automatica tra equivalenti. Di conseguenza, la scelta fra il biologico di riferimento e il biosimilare spetta allo specialista prescrittore. "La biosimilarità non si estende agli altri prodotti biologici basati sullo stesso principio attivo, poiché è dimostrata solo rispetto allo specifico biotech di riferimento – ha concluso **Stefano Federici**, farmacista all'Ospedale di Circolo di Melegnano –. Qualsiasi variazione, anche minima, apportata a un passaggio durante il processo produttivo può esercitare un effetto critico su efficacia e sicurezza cliniche".

La terza edizione del volume sui numeri della malattia nel nostro Paese

Tumori: sono quasi tre milioni gli italiani colpiti «Il 57% ha sconfitto il cancro, +10% le guarigioni negli uomini»

Il 91% dei pazienti con neoplasia alla prostata sopravvive. I big killer sono quelle al polmone e al seno. La più frequente al colon-retto, tiroide al secondo posto per incidenza nelle donne under 50

L'edizione 2013 dei "Numeri del cancro in Italia" rappresenta il censimento ufficiale che documenta l'universo cancro in tempo reale grazie al lavoro dell'AIOM e dell'AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori). Uno strumento indispensabile per gli addetti ai lavori, per i cittadini e per le Istituzioni. Aumenta il numero di italiani che si sono lasciati il cancro alle spalle. In particolare cresce del 10% la percentuale degli uomini guariti a 5 anni dalla individuazione della neoplasia. Oggi nel nostro Paese 2 milioni e 800mila persone vivono con una precedente diagnosi di tumore. Erano quasi 1.500.000 nel 1993 e 2.250.000 nel 2006. La sopravvivenza a 5 anni è raggiunta dal 57% dei casi. Nel 2013 si sono registrate in Italia 366.000 nuove diagnosi di cancro (erano 364mila nel 2012): 200.000 (55%) negli uomini e 166.000 (45%) nelle donne. Il tumore del colon-retto è

il più frequente, con quasi 55.000 nuove diagnosi, seguito da quello del seno (48.000), del polmone (38.000, quasi il 30% nelle donne) e della prostata (36.000). Il cancro del polmone si conferma al primo posto complessivamente per mortalità (34.000 i decessi stimati) ed è il big killer fra gli uomini (26%), quello del seno fra le donne (16%). "Questi dati – ha spiegato il presidente AIOM **Stefano Cascinu** nella conferenza stampa di presentazione del volume – sono di fondamentale importanza per far sì che sia l'evidenza scientifica a guidare le scelte di sanità pubblica – sia a livello nazionale che regionale – nonché per valutare l'impatto delle attività di prevenzione universale, di diagnosi precoce e di prevenzione delle complicanze e delle recidive, anche con l'obiettivo di strutturare al meglio l'offerta dei servizi". Il miglioramento nei tassi di guarigione è evidente in neoplasie frequenti come quelle della prostata (91%), del seno (87%) e del colon-retto (64% uomini e 63% donne). Sono invece ancora basse queste percentuali nelle persone con cancro del polmone (14% uomini e 18% donne) e del pancreas (7% e 9%). "Rispetto alla versione precedente, riferita al 2012, abbiamo inserito l'analisi di altre neoplasie (esofago, utero e melanoma) e un nuovo capitolo è dedicato ai tumori nei pazienti immunodepressi – ha continuato il presidente AIOM –. L'incidenza, la mortalità, la sopravvivenza e la prevalenza affrontano facce diverse di un fenomeno comune, del quale cerchiamo di capire l'andamento sulla base dei trend storici e di prevederne la rilevanza futura". La conoscenza nasce anche dal confronto con altri Paesi occidentali e dalla valutazione di quelle differenze che in Italia sono ancora presenti, seppur meno accentuate rispetto al passato, fra le diverse aree geografiche. "Più precisamente – ha sottolineato **Emanuele Crocetti**, segretario AIRTUM – il tasso di incidenza è, per il totale dei tumori, più alto del 26% al Nord rispetto al Sud e del 7% al Centro rispetto al Meridione. D'altra parte il beneficio del Meridione è in graduale attenuazione per un processo di omogeneizzazione degli stili di vita in atto nel nostro Paese. Per quanto riguarda la sopravvivenza, anche se

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2013?

Si stima che nel 2013, in Italia, verranno diagnosticati circa 366.000 nuovi casi di tumore maligno (circa 1.000 al giorno), di cui circa 200.000 (55%) negli uomini e circa 166.000 (45%) nelle donne, oltre ai carcinomi della cute che per le loro peculiarità biologiche e cliniche e per la difficoltà di stimarne esattamente il numero (orientativamente circa 71.000 casi, 38.000 nei maschi e 33.000 nelle femmine) vengono conteggiati separatamente.

Sede	Uomini	Donne
Vie aerodigestive superiori	7.200	2.300
Esofago	1.400	600
Stomaco	7.900	5.300
Colon-retto	31.400	23.200
Colon	21.900	17.000
Retto	9.500	6.200
Fegato	8.900	4.300
Colecisti e vie biliari	2.100	2.400
Pancreas	5.800	6.400
Polmone	27.000	11.200
Osso	400	200
Cute (melanomi)	5.300	5.100
Cute (non melanomi)	38.500	32.900
Mesotelioma	1.300	400
S. di Kaposi	500	200
Tessuti molli	1.100	700
Mammella	1.100	46.900
Utero cervice		2.000
Utero corpo		8.200
Ovaio		4.800
Prostata	35.800	
Testicolo	2.200	
Rene, vie urinarie*	8.400	4.300
Parenchima	7.000	3.600
Pelvi e vie urinarie	1.400	700
Vescica**	22.100	5.100
Sistema nervoso centrale	3.200	2.500
Tiroide	4.100	12.200
Linfoma di Hodgkin	1.300	1.000
Linfoma non-Hodgkin	6.900	5.900
Mieloma	2.700	2.500
Leucemie	4.400	3.500
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	199.500	166.500

TABELLA 3. Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2013 (Popolazione italiana residente da previsioni ISTAT – www.demo.istat.it).

*comprende rene, pelvi e uretere.

**comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

La frequenza con cui vengono diagnosticati i tumori (escludendo i carcinomi della cute) è in media di circa 7 nuovi casi ogni 1.000 uomini ogni anno (692 casi ogni 100.000 abitanti/anno), un po' più di 5 casi ogni 1.000 donne (543 casi ogni 100.000 abitanti /anno), quindi nel complesso circa 6 casi ogni 1.000 persone.

Quali sono i tumori più frequenti?

Escludendo i carcinomi della cute, il tumore più frequente, nel totale di uomini e donne, risulta essere quello del colon-retto, con oltre 54.000 nuove diagnosi stimate per il 2013, seguito dal tumore della mammella con 48.000 nuovi casi, di cui il 98% nelle donne; seguono il tumore del polmone con 38.000 casi, dei quali quasi il 30% nelle donne e il tumore della prostata con quasi 36.000 casi.

Dividendo i dati per sesso, tra gli uomini prevale il tumore della prostata che rappresenta il 20% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del polmone (15%, con tendenza alla riduzione nel tempo), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e il tumore dello stomaco (5%). Tra le donne, il tumore della mammella è il più frequente, rappresentando il 29% di tutti i tumori, seguito dai tumori del colon-retto (14%), del polmone (6%), del corpo dell'utero (5%) e della tiroide (5%).

Considerando entrambi i sessi, e sempre escludendo i carcinomi della cute, il tumore del colon-retto rappresenta la patologia oncologica più frequente (14% del totale), seguita dal tumore della mammella, che nonostante sia estremamente raro nel sesso maschile rappresenta il 13% di tutti i tumori diagnosticati in totale, poi dalla prostata (11%) e dal tumore del polmone (11%).

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (20%)	Mammella (29%)	Colon-retto (14%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (14%)	Mammella (13%)
3°	Colon-retto (14%)	Polmone (6%)	Prostata (11%)
4°	Vescica* (10%)	Utero corpo (5%)	Polmone (11%)
5°	Stomaco (5%)	Tiroide (5%)	Vescica (7%)

TABELLA 4. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Pool Airtum 2006-2009.

* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Quanti saranno i decessi per tumore in Italia nel 2013?

Si stima che nel 2013 in Italia, i decessi causati da tumore saranno circa 173.000 (98.000 fra gli uomini e 75.000 fra le donne). La frequenza dei decessi causati dai tumori nelle aree italiane coperte da Registri Tumori è, in media, ogni anno, di circa 3,5 decessi ogni 1.000 uomini e di circa 2,6 decessi ogni 1.000 donne. In totale, quindi, circa 3 decessi ogni 1.000 persone.

con differenze meno elevate rispetto agli anni precedenti, si mantiene ancora uno scarto Nord-Sud, a sfavore delle aree meridionali". Si stima che nel 2013 i decessi causati da tumore siano stati circa 173.000 (erano 175mila nel 2012).

"La disponibilità di queste cifre costantemente aggiornate e riferite all'anno in corso è fondamentale per la programmazione sanitaria – ha spiegato il presidente eletto AIOM **Carmine Pinto** –. Siamo consapevoli che la progressiva contrazione delle risorse disponibili impone scelte precise e razionali. E noi oncologi siamo pronti a fare la nostra parte. I risparmi devono provenire da profonde riforme strutturali, a partire dalla effettiva realizzazione delle reti oncologiche regionali. I tagli dei posti letto, indiscriminati e senza alcuna valutazione epidemiologica delle malattie più rilevanti, rappresentano solo una penalizzazione per i malati. La spending review non può tradursi nella negazione del principio di appropriatezza".

Le cinque neoplasie più frequentemente diagnosticate fra gli uomini sono quelle della prostata (20%), del polmone (15%), del colon-retto (14%), della vescica (10%) e dello stomaco (5%). Tra le donne, il cancro della mammella è il più diffuso (29%), seguito da colon-retto (14%), polmone (6%), corpo dell'utero (5%) e tiroide (5%). La neoplasia della tiroide è al secondo posto per incidenza nelle donne under 50 e il melanoma è il terzo tumore più frequentemente diagnosticato (in entrambi i sessi) in questa fascia d'età. "Cambia il peso dei fattori di rischio nei diversi Paesi – ha continuato il segretario AIOM **Stefania Gori** –. Ad esempio, da analisi condotte negli USA e nel Regno Unito, è emerso che vi sono notevoli differenze per quanto riguarda l'impatto del fumo

Pertanto si può affermare che mediamente ogni giorno oltre 470 persone muoiono in Italia a causa di un tumore.

I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2010 (ultimo anno al momento disponibile) in circa 174.000 i decessi attribuibili a tumore – tra gli oltre 581.000 decessi verificatisi in quell'anno. I tumori sono la seconda causa di morte (30% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (38%). Il peso dei tumori è più rilevante tra gli uomini, dove causano un numero leggermente superiore a quello dei decessi delle malattie cardio-circolatorie (35%) che tra le donne (26% dei decessi).

Nella Tabella 5 sono indicati i tumori più importanti come causa di morte.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (26%)	Mammella (16%)	Polmone (20%)
2°	Colon-retto (10%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (6%)
5°	Stomaco (7%)	Stomaco (6%)	Pancreas (6%)

TABELLA 5. Prime cinque cause di morte tumorali più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool Airtum 2006-2009.

Tra gli uomini, il carcinoma del polmone risulta la prima causa di morte oncologica in tutte le fasce di età (Tabella 6), rappresentando il 16% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 30% tra gli adulti (50-69 anni) e il 25% tra gli ultrasettantenni. Tra le donne, il tumore della mammella si colloca al primo posto in tutte le fasce di età: rappresenta il 28% dei decessi tra le giovani, il 21% tra le adulte e infine il 14% tra le donne in età superiore a 70 anni.

	Maschi			Femmine		
Rango	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Polmone (16%)	Polmone (30%)	Polmone (25%)	Mammella (28%)	Mammella (21%)	Mammella (14%)
2°	Sist. nervoso centrale (11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (11%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (11%)	Colon-retto (7%)	Colon retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Vie aerodigestive superiori (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (7%)	Sist. nervoso centrale (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Stomaco (7%)	Stomaco (6%)	Fegato (7%)	Leucemie (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

TABELLA 6. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2009.

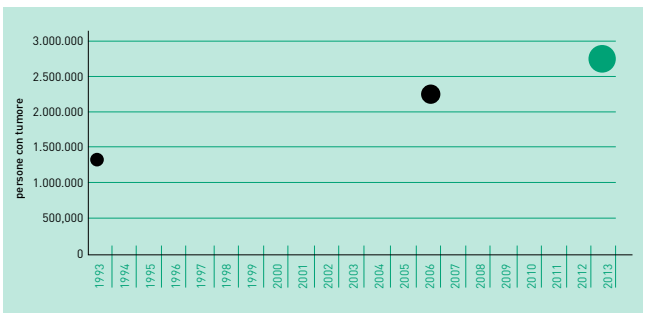


FIGURA 8. Persone viventi dopo una diagnosi di tumore in Italia: numeri stimati nel 1992 e nel 2006 (•) e previsti per il 2013 (•).

(dal 33% negli USA al 19,4% nel Regno Unito). La somma di dieta, sovrappeso (e obesità) e inattività fisica raggiunge il 30% negli USA e il 15,7% nel Regno Unito. Queste differenze sono ascrivibili sia ai diversi tassi di incidenza delle patologie neoplastiche che alla diversa diffusione dei fattori di rischio nelle popolazioni in esame.

È importante, tuttavia, che il concetto di rischio e la conseguente stima quantitativa della misura di tumori potenzialmente prevenibili entrino a far parte delle attuali conoscenze. È un processo fondamentale per migliorare la consapevolezza del ruolo degli interventi di prevenzione. E l'AIOM anche quest'anno, con la quarta edizione del progetto **'Non fare autogol'**, entra nelle scuole superiori a insegnare le regole della prevenzione oncologica ai ragazzi con i campioni della serie A".

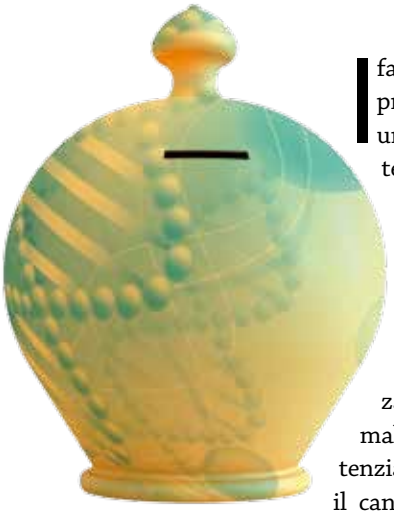
Cari Amici e Colleghi,
è un grande piacere invitarVi al XVI Congresso Nazionale della nostra Associazione che si svolgerà a Roma nell'ottobre 2014. Dopo il congresso dello scorso anno dedicato al 40° anniversario della fondazione di AIOM, a Roma ci proponiamo di fare il punto sugli obiettivi che ci siamo posti in questi anni. Il nostro peso istituzionale è aumentato, siamo in grado di produrre strumenti e documenti che possono essere utilizzati per un'efficace interlocuzione sia sui tavoli nazionali (in particolare con il Ministero della Salute e con l'AIFA) che su quelli regionali, dove sempre più si gioca la partita della sanità. Noi abbiamo fatto la nostra parte e continuiamo a farla, fornendo una serie di strumenti epidemiologici (*I numeri del cancro*), organizzativi (*Il Libro Bianco dell'oncologia*) e di appropriatezza (*Linee guida*), indispensabili per impostare azioni di politica sanitaria. Roma, centro nevralgico della vita politica e istituzionale, potrà essere per noi stimolo per essere ancor più propositivi e interlocutori attivi.
Il comitato scientifico sta approntando un ricco e completo programma che comprenderà tutti i temi più rilevanti e più attuali dell'oncologia medica, dalle discipline di base alle applicazioni terapeutiche delle nuove molecole, senza trascurare tematiche gestionali e comportamentali.
Durante la tre giorni di Roma ampio spazio verrà destinato alle novità della ricerca, su cui ci concentriamo quotidianamente per ottenere cure sempre più efficaci e terapie sempre meno invasive, un impegno che conferma l'oncologia italiana un'eccellenza a livello mondiale. Il programma del Congresso sarà strutturato nell'ottica di un approccio globale al cancro e di una visione moderna e più impegnata dell'oncologo medico, che oggi è coinvolto non solo sul fronte della terapia, ma anche su problematiche di rilievo come la prevenzione, la diagnosi, il follow-up, la riabilitazione e le cure palliative e la gestione delle risorse. Un altro aspetto molto importante è la costruzione di rapporti con le altre società scientifiche e con il volontariato. Continua la collaborazione strutturata con altre Società scientifiche, a livello internazionale e nazionale. E il rapporto con il mondo del volontariato è fondamentale per agire con maggior peso nei confronti delle Istituzioni ed avere un'unica voce a tutela dei diritti e delle esigenze dei malati di cancro. Si rafforza inoltre il nostro impegno per la prevenzione, cui verranno dedicati ampi approfondimenti, consapevoli che il ruolo di una Società scientifica è anche quello di informare e sensibilizzare i cittadini, a partire dalla giovanissima età.
Con la speranza di soddisfare le Vostre aspettative, Vi aspetto numerosi a Roma e Vi auguro un piacevole e proficuo soggiorno.

Stefano Cascinu *Presidente Aiom*

XVI Congresso

Biosimilari, un possibile strumento per ridurre la spesa farmaceutica

In un editoriale pubblicato sulla rivista European Journal of Health Economics, ricercatori del Belgian Health Care Knowledge Centre di Bruxelles discutono del possibile impatto economico determinato dall'introduzione dei biosimilari di farmaci biologici nel mercato europeo



I farmaci biologici sono prodotti o derivati da un organismo vivente e posseggono una struttura molto più complessa dei medicinali non biologici. Questi farmaci sono sempre più ampiamente utilizzati nel trattamento di malattie croniche o potenzialmente letali, come il cancro, la sclerosi multipla e l'artrite reumatoide. D'altra parte, i biologici sono molto costosi e il loro uso costituisce e rappresenterà in futuro costi sanitari sempre più elevati.

Analogamente a quanto successo con l'introduzione dei generici dei farmaci più semplici, anche la scadenza del brevetto dei primi farmaci biologici ha evocato un'aspettativa di riduzione della spesa farmaceutica per l'aumentata competitività dei prodotti similari. Le copie dei biologici, a differenza dei generici che sono perfettamente uguali al farmaco originale, sono similari, cioè non identiche al farmaco 'originator' e per questo denominati biosimilari. Nel 2006, 2007 e 2008, sono stati introdotti in commercio alcuni biosimilari rispettivamente per l'ormone della crescita, per gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (epoetine) e per il fattore stimolante la colonia dei granulociti (G-CSF, filgrastim). A giugno 2013, il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha raccomandato l'autorizzazione al commercio dei primi due biosimilari di un anticorpo monoclonale (infliximab) in Europa.

Competizione per generici e biosimilari

Prima del 2010, non esisteva letteratura teorica o sperimentale relativamente alla competizione dei biosimilari e all'impatto sull'erosione dei prezzi e delle vendite. Ovviamente, in relazione alla diversa struttura molecolare tra farmaci semplici e biologici esistono differenze anche nella procedura di approvazione al commercio tra generici e biosimilari. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) è stata pioniera in questo senso, a livello mondiale sviluppando una procedura specifica per l'autorizzazione al commercio dei biosimilari più restrittiva e rigida rispetto a quella dei generici. Sulla base di queste direttive, ci si aspetta una riduzione del prezzo dei biosimilari, mantenendo al contempo la stessa qualità e lo stesso profilo di sicurezza e di efficacia degli 'originator'. Una cosa è certa, i costi di produzione dei farmaci biosimilari sono più elevati dei generici e, probabilmente per questo, meno aziende farmaceutiche produrranno biosimilari.

Attualmente, in Europa, è commercializzato solo un biosimilare dell'ormone della crescita (una sola azienda), ma sono cinque i biosimilari di epoetine (due aziende) e sei quelli di filgrastim (tre aziende). Altro fattore che può influire sui costi del biosimilare è l'informazione offerta dal proprietario dell'autorizzazione e molti fondi sono necessari per rendere i medici più familiari con il concetto di biosimilarità.

Anche l'International Non-proprietary Name (INN), largamente adottato per i generici, non può essere utilizzato, perché impedisce l'identificazione del biosimilare dall'"originator'. Il suo uso è più problematico per la complessa struttura dei biologici che non possono essere riprodotti fedelmente nella loro struttura chimica omogenea. La prescrizione secondo INN, infatti, non è permessa in Europa per i farmaci biologici, ma deve includere il numero di lotto e il nome del produttore per assicurare tracciabilità e distinzione. È in corso un dibattito sulla scelta di un diverso INN tra

'originator' e ogni suo biosimilare. Le associazioni delle Aziende farmaceutiche e biotecnologiche europee sono a favore di un diverso INN per ogni biosimilare, mentre l'European Generics Association (EGA) ribadisce la comparabilità tra i due biologici e si aspetta un unico INN, come già succede per i generici. Ancora più confusa e complessa è la situazione della denominazione: ad esempio i diversi biosimilari appartenenti alla classe delle epoetine condividono lo stesso INN 'epoetina alfa' del biologico 'originator' e altri due hanno un unico INN come 'epoetina zeta'. Anche i biosimilari di filgrastim e dell'ormone della crescita condividono lo stesso INN (rispettivamente 'filgrastim' e 'somatotropina') del prodotto 'originator'.

La stima della competizione, dopo l'introduzione dei biosimilari, è stata analizzata con due diversi modelli che hanno concluso, da una parte (Grabowski et al., 2007), che la riduzione di prezzo raggiungerà il 10, 25 e 67% dopo immissione nel mercato rispettivamente di uno, tre e dodici biosimilari e, dall'altra (Chauhan et al., 2009), che considera la differenziazione del mercato tra il biosimilare e il prodotto 'originator' utilizzando un modello di mercato duopolistico, che dipende dalle porzioni di mercato sensibili e non sensibili al prezzo. Quindi, rispetto all'erosione di prezzo ottenuta per competizione generica, i due modelli predicono una differenza di prezzo inferiore tra biosimilare e biologico 'originator'.

L'evidenza attuale di questa differenza di prezzo tra biosimilari e 'originator' è limitata e varia tra il 10 e il 35% per i prodotti già in commercio. Alcuni autori utilizzano un 'prezzo medio' di dosaggio definito giornalmente (daily defined dosage, DDD) in 24 Paesi europei per calcolare le differenze tra biosimilare e 'originator'. Altri studi, invece, offrono informazioni per Paese, molecola e per diversi Paesi o una stima globale; due studi hanno infine offerto anche le stime delle Autorità nazionali.

Disponibilità di mercato e risparmio atteso

L'informazione sulla disponibilità dei biosimilari in Europa si basa sui dati dell'IMS (Intercontinental Marketing Services) Health. Anche se la loro diffusione costituisce una piccola porzione del mercato farmaceutico europeo, presenta un enorme potenziale di crescita annuale. È stato osservato che le percentuali di mercato dei biosimilari di filgrastim sono più alte in Austria, Norvegia e Svezia, mentre quelle dei biosimilari di epoetine sono superiori in Germania, Grecia e Svezia e quelle del biosimilare della somatotropina sono in genere più basse delle altre due classi, soprattutto per l'utilizzo limitato alle malattie correlate alla carenza di ormone e alla necessità di una somministrazione prolungata, mentre filgrastim ed epoetine sono terapie a breve termine. I Paesi che più utilizzano biosimilari di somatotropina sono Svezia, Francia e Italia, seguiti da Belgio, Lussemburgo e Portogallo.

La comparabilità delle stime di risparmio della spesa con i biosimilari è limitata dai modelli strategici utilizzati. E, soprattutto in Europa, il calcolo è difficile perché non sono ancora disponibili nel mercato i biosimilari degli anticorpi monoclonali e di conseguenza mancano analisi indipendenti sull'attuale e futuro risparmio dei costi. Vari autori hanno riportato le stime dell'EGA, con risparmi di circa 1,6 miliardi di Euro condizionati a una riduzione del prezzo di vendita del 20% per cinque biologici non più coperti da brevetto. E un recente studio (Haustein et al., 2011), che ha utilizzato i dati di IMS Health, ha fornito le stime di risparmio dei costi con l'uso di biosimilari di epoetine e filgrastim, tra il 2007 e il 2020, in otto Paesi europei (Germania, Francia, Regno Unito, Italia, Spagna, Svezia, Polonia e Romania), includendo anche lo scenario del futuro utilizzo di anticorpi monoclonali. Il risparmio atteso varia tra 11,8 miliardi di Euro (bassa penetrazione e minima riduzione del prezzo) e 33,4 miliardi di Euro (alta penetrazione e massima riduzione del prezzo). Tutto ciò, basando le loro considerazioni, ed estrapolandole, sui dati del mercato dei generici in Germania, dove è molto sviluppato, e sul risparmio che sarà ottenuto con i biosimilari di anticorpi monoclonali (non ancora disponibili). Questi presupposti sono tuttavia limitativi, perché in Germania il mercato dei generici è molto sviluppato, più che in altri Paesi e nel caso degli anticorpi monoclonali, che ricordiamo sono molecole molto complesse, non è noto se i biosimilari avranno o meno difficoltà nell'entrare immediatamente nel mercato dopo l'estinzione del brevetto.

Cosa ci riserva il futuro?

Come per i generici, il vantaggio maggiore dell'introduzione dei biosimilari è l'offerta di farmaci meno costosi dei biologici già presenti in commercio e quindi la riduzione della spesa farmaceutica. Tuttavia, per determinare l'effettiva percentuale di risparmio si devono considerare le disposizioni regolatorie, l'accettazione dei biosimilari da parte dei clinici, il prezzo al pubblico e le politiche sanitarie per il rimborso, come anche la fornitura e gli incentivi. I modelli teorici indicano che con i biosimilari si avrà un'erosione del prezzo inferiore e comunque non superiore al 35%, rispetto a quanto osservato con i generici (fino all'80%, in Paesi come Regno Unito e Germania).

Secondo gli autori, tutto ciò dipenderà dall'atteggiamento dei clinici verso l''originator' e i biosimilari e dalla percezione della differenza tra i due prodotti e del tipo di pazienti (naïve o in trattamento). Mancando la possibilità di sostituzione da parte del farmacista o di prescrizione, secondo l'INN,

e al contrario la presenza di dubbi da parte del medico prescrivente di utilizzare un biosimilare al posto del biologico 'originator', la diffusione dei biosimilari rimane limitata ai nuovi utilizzatori. Ma anche questa situazione può essere influenzata dalle informazioni ricevute e dai vantaggi economici della prescrizione dei biosimilari. Quindi la decisione di prescrivere i biosimilari sulla base del prezzo o del costo delle cure dipenderà solo dalle attitudini dei medici verso l'Ente che rimborsa la fornitura. I medici, d'altro canto, potrebbero essere riluttanti a prescrivere i biosimilari in certe popolazioni o nell'ambito di certe classi di farmaci, ad esempio la somatotropina non è facilmente sostituita.

Anche la maggiore informazione alla classe medica, sui biosimilari, fa parte del processo di acquisizione della loro efficacia e sicurezza, ma dovrebbe comprendere anche i dati ottenuti dopo la sostituzione dell''originator' con i nuovi biologici similari.

L'estinzione del brevetto, cioè dell'esclusività di commercializzazione, è un'importante componente degli interessi dell'industria dei biosimilari e l'esperienza delle Aziende sui biologici complessi può portare a ridurre i costi di produzione dei biosimilari o anche di una nuova classe di prodotti (ad esempio gli anticorpi monoclonali) e a mutare le strategie di commercializzazione verso i professionisti della salute. Rimane comunque aperta la questione se queste Aziende utilizzeranno le stesse strategie e/o forniranno lo stesso livello di conoscenze sia per i prodotti innovativi che per i biosimilari.

In conclusione, la sfida della politica nei prossimi anni sarà mettere in atto misure efficaci che portino a migliorare l'utilizzo dei biosimilari. Quello di cui abbiamo bisogno è capire se le misure fino ad oggi efficaci per promuovere l'uso dei generici, secondo INN, siano appropriate anche a diffondere l'uso dei biosimilari. Le aspettative future di risparmio dei costi, con l'introduzione dei prossimi biosimilari, rappresentano motori chiave per le Autorità sanitarie nazionali, in termini di penetrazione dei biosimilari nel mercato attuale. L'assenza di penetrazione dei biosimilari già disponibili può essere vista come un'opportunità persa, meno tuttavia in termini di risparmio attuale dei costi e più come barriera ai potenziali risparmi futuri. In linea con tutto ciò, quindi, è la necessità di ampliare l'evidenza sull'impatto delle politiche pubbliche nello stimolare la diffusione dei biosimilari.

Fonte

Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures?

Farfan-Portet MI, Gerkens S, Lepage-Nefkens I, Vinck I, Hulstaert F.

Eur J Health Econ 2014 Apr;15(3):223-8 doi: 10.1007/s10198-013-0538-4 2013

Notizie in breve

Ministero della Salute: varato fondo di 58 milioni di euro per scienziati 'under 40'

Roma, 3 febbraio 2014 - Il ministero della Salute investe nella ricerca. Grazie al bando 2011-2012 sono stati messi a disposizione circa 135 milioni di euro per la ricerca finalizzata e 58 milioni di euro sono destinati ai giovani scienziati 'under 40'. A deciderlo è la Commissione nazionale ricerca sanitaria (Cnrs), presieduta dal ministro della Salute Beatrice Lorenzin, che ha approvato la graduatoria dei progetti vincitori del bando 'Ricerca finalizzata e giovani ricercatori 2011-2012'. Tra i 3.353 progetti presentati tra novembre 2012 e marzo 2013 (di cui 79 programmi di rete che sviluppano a loro volta 368 progetti portando il totale a 3.642 progetti), ne sono stati selezionati 372. Tra questi sono compresi 5 programmi di rete che sviluppano a loro volta 19 progetti portando il totale a 391 progetti finanziati. "La ricerca è un valore, anche economico – ha affermato Lorenzin - e investire nel settore significa puntare su intelligenza e conoscenza, coniugare la nostra tradizione culturale e scientifica con la produzione di un modello industriale. È un modo etico di fare crescere il Paese. Abbiamo investito circa 135 milioni di euro nella ricerca finalizzata e 58 di questi sono stati destinati ai giovani ricercatori al di sotto dei quarant'anni. Un finanziamento importante nell'ottica di costruire un cammino per la nostra ricerca – ha proseguito - che ci faccia guardare avanti, verso nuovi traguardi".

Tumori, al via la Carta Europea dei Diritti del Malato. "Così i pazienti avranno le cure migliori in ogni Paese"

Roma, 4 febbraio 2014 - Nasce la Carta Europea dei Diritti del Malato di Cancro. È stata presentata in occasione della Giornata mondiale contro il Cancro, a Strasburgo, con la partecipazione del Commissario Europeo per la Salute, Tonio Borg. Il documento è realizzato grazie ad una forte alleanza tra associazioni di pazienti (European Cancer Patients Coalition - ECPC) ed esperti in ricerca, innovazione e advocacy del "pianeta cancro" (European Cancer Concord - ECC), con il sostegno condiviso dell'Associazione degli Europarlamentari contro il cancro (MAC). La Carta è una vera e propria chiamata alle armi delle Istituzioni europee e nazionali per un impegno concreto nell'affrontare l'epidemia di cancro che colpisce l'Europa e che porterà alla morte di un malato ogni 10 secondi nei prossimi 20-25 anni. In Italia nel 2013 sono state registrate 366milanuove

diagnosi e 173mila decessi. L'Italia ha contribuito concretamente alla redazione della Carta Europea dei Diritti del Malato di Cancro grazie al lavoro della Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) e dell'Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici (AIMaC). "La Carta Europea dei Diritti del Malato di Cancro è uno Statuto del Paziente che punta a risolvere le diseguaglianze che le persone affette da neoplasie affrontano ogni giorno in Europa, principalmente legate a status socioeconomico, età anagrafica, accesso a cure di qualità e mancanza di un Piano Oncologico Nazionale" ha affermato Francesco De Lorenzo, membro ECC e Presidente dell'ECPC (European Cancer Patient Coalition) e della FAVO. "Il cancro pesa sull'economia di tutto il mondo per un valore complessivo che sfiora i 1.000 miliardi di euro, cosa che ne fa la malattia numero 1 in termini di prosciugamento delle risorse finanziare globali. Questa inedita partnership porterà, ci auguriamo, reali benefici al paziente malato di cancro", ha concluso.

FDA ed EMA rafforzano la collaborazione su farmacovigilanza

Londra, 24 febbraio 2014 - I due principali enti regolatori dei farmaci, la FDA e l'EMA, hanno deciso di comune accordo di rafforzare la loro collaborazione nella farmacovigilanza. Sulla base di precedenti videoconferenze, svolte regolarmente tra le due agenzie, e la recente creazione nell'EMA di un comitato di farmacovigilanza per la valutazione del rischio, si è deciso di creare un nuovo gruppo, che si porrà come un forum per lo scambio di informazioni più sistematico e focalizzato sulla sicurezza dei farmaci. FDA ed EMA hanno già creato gruppi di discussione sui biosimilari per il cancro, i farmaci orfani per i bambini e gli emoderivati, coinvolgendo, in alcuni di questi, anche le agenzie canadese e giapponese. "Proteggere la salute e la sicurezza degli americani è un lavoro che non può essere fatto da soli - ha spiegato Janet Woodcock della FDA - ma è parte di uno sforzo collaborativo globale tra l'FDA e i suoi partner internazionali, per garantire la sicurezza di tutti". "In un mercato farmaceutico sempre più globale - ha aggiunto Guido Rasi, direttore esecutivo dell'EMA - la collaborazione tra agenzie regolatorie è essenziale. Ogni azione presa in un territorio ha ripercussioni nel resto del mondo. La cooperazione internazionale è quindi un'area chiave del nostro lavoro". Il gruppo lavorerà tramite teleconferenze con cadenza mensile. Le agenzie regolatorie canadese e giapponese parteciperanno agli incontri in qualità di osservatori.

AIFA: "Sulla sostenibilità delle cure, servono risposte"

Roma, 27 febbraio 2014 - "Continueremo a lavorare per offrire ai pazienti italiani le terapie innovative in maniera tempestiva, ma il problema della sostenibilità delle cure esiste e richiede una risposta condivisa da parte di tutti gli stakeholder". È quanto ha dichiarato il direttore generale dell'AIFA, Luca Pani, in un documento pubblicato sul sito dell'Authority in cui si analizza la top ten dei 30 principi attivi più costosi per il SSN. I "farmaci gioiello" sono quelli il cui ciclo di terapia costa al SSN una cifra che oscilla tra un massimo di oltre 240 milioni di euro a un minimo di circa 60 milioni di euro l'anno. Cure importanti sul piano terapeutico, innovative e per il trattamento di malattie rare, oncologiche ed infettive, che non costano meno di 3mila euro a confezione. A guidare la classifica dei 30 principi attivi più costosi è dexrazoxano, per il trattamento delle complicanze delle terapie antitumorali. Seguono treprostinil e canakinumab: entrambi destinati al parterre delle malattie rare, dall'ipertensione arteriosa polmonare all'artrite gottosa. "Si tratta di cure innovative e costose di cui i pazienti non possono fare a meno e per le quali è indispensabile individuare risorse, avendo presente - ha avvertito Pani - che i nuovi trattamenti, a maggior ragione se sviluppati nell'ambito della cosiddetta 'medicina personalizzata', potrebbero avere un prezzo talmente alto da risultare insostenibile per qualsiasi servizio sanitario. Allora bisognerà decidere se rimborsarli o meno". "Nei prossimi mesi sul mercato italiano si affacceranno molecole innovative come gli anticorpi monoclonali per l'Alzheimer o, più a breve termine, le nuove terapie per l'epatite C che hanno costi altissimi - ha proseguito il direttore dell'AIFA -. Decidere che fare sarà compito di tutti gli stakeholer".

Tumore del colon, sopravvivenza +10% in 15 anni. Gli oncologi: "Ma il 40% degli italiani ignora lo screening"

Firenze, 7 marzo 2014 - In Italia si registrano ogni anno circa 366mila nuovi tumori. Il colon-retto è l'organo più colpito: 55mila diagnosi, con la malattia che diventa sintomatica solo quando è ormai in fase avanzata. Ma, per la prima volta, si assiste a un incremento nella sopravvivenza, aumentata del 10% negli ultimi quindici anni. Grazie anche allo screening, che permette di scoprire la patologia in fase precoce. "Purtroppo la possibilità di sottoporsi al test del sangue occulto nelle feci viene ancora ignorata da 4 italiani su 10 – ha spiega il prof. Francesco Di Costanzo, Direttore dell'Oncologia Medica del 'Careggi' di Firenze, uno dei centri di riferimento a livello nazionale su queste malattie, durante il II Master Class in Oncologia-Tumori gastrointestinali (GI) nel capoluogo toscano -. La prevenzione, primaria e secondaria, è un'arma fondamentale per ridurre l'incidenza e il rischio di ammalarsi di qualsiasi tipo di cancro. Inoltre, disponiamo oggi di strumentazioni per accertamenti clinici più efficaci e precisi, con importanti innovazioni che riguardano ad esempio le PET, tomografie ad emissioni di positroni. Ma non solo. Grazie ai marker biomolecolari stiamo cambiando la storia nel trattamento dei carcinomi del tratto gastrointestinale, che colpiscono ogni anno 90mila persone, perché possiamo classificare le neoplasie e seguire di conseguenza schemi terapeutici mirati, risparmiando cure inutili ai malati e aumentando la sopravvivenza. Moltissimi pazienti su cui prima non potevamo intervenire sono diventati oggi operabili. È evidente, quindi, come un'accurata selezione dei casi permetta di ridurre anche i costi e gli sprechi".

Lorenzin: le Regioni fuori piano di rientro abbassino tasse e Irpef

Roma, 27 marzo 2014 - "Dobbiamo costruire un meccanismo in modo tale che le Regioni che hanno raggiunto l'equilibrio finanziario e sono uscite fuori dai Piani di rientro dal punto di vista economico debbano riabbassare le tasse e l'Irpef". È quanto ha affermato il Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin, a margine di un'audizione in Commissione Sanità al Senato. "Se immaginiamo - ha spiegato il Ministro - ciò che abbiamo ancora fuori, che è oltre 1,5 miliardi, e ciò che abbiamo già recuperato, credo che anche questo potrebbe incidere direttamente su un abbassamento delle tasse in tutte le Regioni che hanno avuto un aumento dell'aliquota, dovuto appunto ai Piani di rientro. Questo potrebbe essere un contributo subito operativo al piano di Cottarelli, con cui noi riduciamo il fisco. Quanto alla richiesta avanzata di utilizzare le risorse che verranno risparmiate con la spending review nello stesso settore sanitario - ha proseguito la Lorenzin - il Presidente del Consiglio, Matteo Renzi, ha assicurato una risposta breve alle Regioni. Sono sicura che, se siamo bravi a risparmiare veramente, i risparmi rimangono 'in house'".

Presentato al Senato il documento della Fondazione "Insieme contro il Cancro"

Tumori: "Nuove regole per ridurre del 30% le liste d'attesa". Andiamo negli stadi a insegnare la prevenzione ai tifosi

Il presidente Francesco Cognetti: "Serve un collegamento reale fra i centri per eliminare i disservizi". Ma la vera arma vincente per evitare una neoplasia è seguire un corretto stile di vita. Da marzo, al via all'"Olimpico" la prima campagna nazionale per sensibilizzare gli sportivi

Riorganizzazione degli ospedali e dei posti letto, che privilegi le strutture che trattano più casi e garantiscono servizi migliori. Collegamento reale fra centri di riferimento che, insieme all'eliminazione di esami impropri, può consentire di ridurre fino al 30% le liste d'attesa. Maggiore coinvolgimento dei medici di famiglia, soprattutto nella fase delle visite di controllo. Superamento delle disuguaglianze ancora presenti nelle diverse Regioni nell'accesso ai farmaci innovativi grazie a una sostanziale revisione del Titolo V della Costituzione. Migliore diffusione e adesione ai programmi di screening, soprattutto nel Meridione. Applicazione effettiva della terapia del dolore, distribuzione omogenea degli hospice sul territorio e più fondi in progetti di ricerca e prevenzione. Sono questi i punti principali del *position paper*, un documento ufficiale sullo stato dell'oncologia in Italia, che la Fondazione "Insieme contro il Cancro" ha presentato in un incontro con i giornalisti al Senato.

"Il nostro sistema di cura è uno dei più efficienti al mondo, infatti i pazienti italiani vivono più a lungo rispetto alla media europea. Ma tagli lineari, liste d'attesa e scarso sostegno alla ricerca rischiano di compromettere la qualità dell'assistenza – ha affermato il Presidente di "Insieme contro il Cancro", **Francesco Cognetti** –. La prevenzione (no al fumo, dieta corretta, attività fisica costante) rappresenta l'arma vincente per sconfiggere il cancro, anche se l'Italia si colloca agli ultimi posti in Europa per investimenti in progetti di sensibilizzazione. E nel nostro Paese circa un terzo degli adulti di età compresa fra 18 e 69 anni non svolge nessuna attività fisica". Per questo "Insieme contro il Cancro" ha promosso, a marzo, la prima campagna nazionale negli stadi sui corretti stili di vita, partita dall'"Olimpico" con la distribuzione di un opuscolo e di questionari appena prima delle partite di campionato. "Nel *position paper* – ha continuato il prof. **Cognetti** – ribadiamo che vanno realizzate quanto prima le reti oncologiche regionali, essenziali per risparmiare risorse, garantire alti standard qualitativi su tutto il territorio e realizzare percorsi assistenziali uniformi. Finora ha visto la luce solo il 5% dei progetti iniziali. Nel nostro Paese vi sono tuttora reparti di chirurgia oncologica in piccole strutture ospedaliere prive degli indispensabili servizi di supporto e con casistiche assistenziali inferiori al minimo necessario per assicurare esperienza sufficiente e trattamenti

adeguati. Applicando parametri internazionali, è stato stimato che, su 1015 centri che si occupano di cancro del colon retto, solo 196 risultano adeguati; per il polmone 193 su 702 e per la prostata 118 su 624. Solo le strutture che rispondono ai criteri minimi, stabiliti in maniera uniforme per tutte le Regioni a livello centrale (per volumi di attività e integrazione di tutte le professionalità necessarie), entreranno nella rete. In questo modo i cittadini non saranno costretti a spostarsi per accedere alle cure migliori. Con questi network sarà inoltre possibile ridurre le liste d'attesa. Più del 90% dei nostri pazienti è preoccupato per la loro lunghezza". Studi scientifici evidenziano che, seguendo semplici regole (no al fumo, dieta equilibrata, esercizio fisico costante), il 30% dei tumori è prevenibile. Ma ancora troppe persone non ne sono consapevoli. Il linguaggio universale del calcio e, più in generale, dello sport è il veicolo ideale per trasmettere i messaggi chiave della prevenzione. L'opuscolo della Fondazione, diffuso all'Olimpico e in seguito in altri stadi italiani, è focalizzato sui benefici dell'attività fisica e con i questionari verrà indagato il livello di conoscenza degli italiani sulle neoplasie.

"I tifosi – ha sottolineato **Giancarlo Abete**, Presidente FIGC, membro della Giunta Nazionale del CONI e del Comitato d'onore di 'Insieme contro il Cancro' – sono una popolazione eterogenea, ideale per un'iniziativa che vuole raggiungere target diversi. Siamo orgogliosi di sostenere iniziative come quella che la Fondazione realizzerà a partire dallo Stadio Olimpico della Capitale. Vogliamo informare i cittadini sui più diffusi e pericolosi comportamenti a rischio. Oltre alla sedentarietà, anche il tabacco è uno dei peggiori nemici della salute. Purtroppo molti sportivi fumano, convinti che, con lo sport, poi riducano i danni causati dalle sigarette. Ma non è così". "Le percentuali di guarigione sono in costante crescita – ha spiegato **Gianni Letta**, giornalista e membro del Comitato d'onore della Fondazione –. È la dimostrazione dell'eccellenza raggiunta dall'oncologia del nostro Paese. Il *position paper* della Fondazione rappresenta uno strumento decisivo per impostare programmi di politica sanitaria. Questo documento potrà essere utilizzato dalle Istituzioni per orientare le strategie di intervento non solo negli ambiti di ricerca scientifica, ma anche in quelli più strettamente sociali e lavorativi legati alla malattia". Le criticità da affrontare sono molte. "I tagli lineari – ha continuato il presidente **Cognetti** – applicati da molte Regioni senza considerare la qualità delle prestazioni prodotte nei singoli ospedali possono causare gravi conseguenze sul risultato delle cure. Devono essere migliorati anche i servizi di riabilitazione, indispensabili per il ritorno alla vita normale, finora presenti solo nella metà delle strutture italiane. Inoltre la medicina personalizzata, grande e recente conquista della ricerca più avanzata, è difficilmente praticabile nel nostro Paese a causa della persistente carenza di laboratori molecolari".

Per affrontare il nodo spinoso delle liste d'attesa, sarebbe sufficiente applicare un documento elaborato durante il dicastero dell'allora Ministro della Salute Ferruccio Fazio e già approvato dalla Conferenza Stato-Regioni. "Questo documento ribalta il paradigma delle liste di attesa – ha evidenziato il prof. **Cognetti** –, che, in modo più appropriato, dovrebbero essere articolate sulla base delle patologie e delle necessità cliniche, piuttosto che sulla tipologia degli strumenti diagnostici utilizzati. Per esempio, diversa è l'urgenza di eseguire una mammografia con finalità di prevenzione rispetto al sospetto di tumore della mammella in atto oppure di effettuare una risonanza magnetica per una patologia articolare di tipo degenerativo rispetto all'eventualità di una metastasi in atto. Lo stesso concetto può essere applicato nell'ambito dei trattamenti. È possibile individuare in oncologia situazioni cliniche che richiedono immediato intervento ed altre dilazionabili, anche di settimane o mesi". "Gli ottimi risultati ottenuti nel nostro Paese nella lotta al cancro – ha affermato **Virman Cusenza**, Direttore de 'Il Messaggero' e membro del Comitato d'onore della Fondazione –, in termini di diminuzione della mortalità e prolungamento della sopravvivenza, possono essere consolidati ed ulteriormente migliorati soltanto mettendo a disposizione dei cittadini i migliori sistemi di prevenzione, con particolare attenzione agli stili di vita, alla diagnosi precoce e alle cure più efficaci. Senza dimenticare l'importanza della corretta informazione".

"L'assistenza continua ai malati – ha concluso il prof. **Cognetti** – richiede costi sempre maggiori. È evidente che il sistema ospedaliero del nostro Paese debba essere sottoposto a una sostanziale e radicale riorganizzazione nel campo dell'oncologia, riducendo l'impatto economico determinato da questi cambiamenti. Il documento presentato da 'Insieme contro il Cancro' rappresenta un passo decisivo per migliorare il sistema in termini di efficacia ed efficienza".

Il sistema della prevenzione, dell'assistenza e della ricerca oncologica in Italia

Position Paper della Fondazione "Insieme contro il Cancro"

ELEMENTI CONOSCITIVI

La parola "cancro" è stata per lungo tempo quasi impronunciabile, sostituita spesso con "male incurabile", per indicare una malattia che non lasciava scampo. Ma la scienza medica negli ultimi anni ha compiuto progressi incredibili, rendendo cronica una patologia complessa, dall'importante peso sociale e in costante aumento. Ogni giorno vengono infatti diagnosticati in Italia circa 1.000 nuovi casi di tumore, per un totale di quasi 366 mila nel 2013.

Le neoplasie costituiscono oggi la patologia che incide più pesantemente sulla salute delle persone (28% di tutte le cause di morte ogni anno e la prima causa di decesso negli adulti).

È ormai un dato di fatto che di cancro si muore sempre meno, grazie a terapie innovative e a massicce campagne di prevenzione e informazione. Aumenta, infatti, il numero di italiani che si sono lasciati il cancro alle spalle. In particolare cresce del 10% la percentuale degli uomini guariti a 5 anni dalla individuazione della neoplasia (57% nel 2004-2007 contro il 52% nel 2000-2004).

Oggi nel nostro Paese 2 milioni e 800mila persone vivono con una precedente diagnosi di tumore (erano quasi 1.500.000 nel 1993 e 2.250.000 nel 2006). L'impatto socioeconomico di questa patologia in termini di spese sanitarie e perdita di produttività è pari allo 0,6% del PIL con un costo complessivo che supera 8 miliardi di euro, senza considerare i 4 milioni di persone (familiari e care giver) che si prendono cura dei malati in fase acuta e nelle fasi successive della malattia.

Naturalmente bisogna sottolineare che i tumori rappresentano un'enorme realtà multidimensionale non solo confinata agli aspetti clinico-assistenziali e di ricerca ma anche ed inevitabilmente gravata da rilevanti ricadute sulla sfera affettiva, psicologica, familiare, di reinserimento sociale e lavorativo, assicurativo, etc..., dei soggetti che ne vengono colpiti e dei loro congiunti e come tutti questi problemi diventino ancora più rilevanti per la moltitudine di cittadini già ammalati e guariti di cancro.

È evidente che i risultati ottenuti anche nel nostro Paese nella lotta a questa patologia, in termini di diminuzione della mortalità (12% nei maschi e 6% tra le femmine) e prolungamento della sopravvivenza, possono essere consolidati e ulteriormente migliorati soltanto mettendo a disposizione dei cittadini i migliori sistemi di prevenzione, con particolare attenzione agli stili di vita, di diagnosi precoce e di cura. Senza dimenticare che anche i pazienti, purtroppo ancora molto numerosi, con malattia avanzata e non più trattabili con terapie specifiche antitumorali, devono essere assistiti nel migliore dei modi nell'ambito di moderni sistemi organizzativi di cure palliative che si integrino in modo ottimale con l'assistenza ricevuta nei presidi ospedalieri. Per ottimizzare l'impiego delle risorse disponibili, messe già costantemente sotto scacco dalla crisi economica, è fondamentale andare a individuare quali aspetti dell'apparato sanitario non corrispondono a rigidi criteri di efficacia ed efficienza economica: strutture, ospedali, enti, associazioni, ecc. che potrebbero essere gestiti al meglio per potenziare la qualità dei servizi. A questo riguardo occorre anche sottolineare quanto sarebbe importante ogni ulteriore valorizzazione del volontariato oncologico per il contributo che già oggi garantisce all'assistenza oncologica nel nostro Paese.

I prossimi anni saranno caratterizzati in tutto il mondo occidentale da un forte impulso verso la personalizzazione dei sistemi di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie oncologiche sulla base della costituzione genetica dei singoli individui. Sarà così possibile identificare la suscettibilità alla malattia di ogni persona. Sarà possibile la misurazione individuale del rischio di ammalarsi e personalizzare le terapie in base alla costituzione genetica del paziente, offrire nuove opzioni di trattamento basate sull'interazione dei farmaci con nuovi bersagli molecolari

ed in ultima analisi assicurare il miglior esito possibile in termini di abbattimento della mortalità e durata della sopravvivenza con interventi sempre più mirati e specifici nella singola persona. Questa rivoluzione è già in atto e si realizza con un ritmo frenetico e noi non potremo sottrarci. È evidente quindi come l'assistenza continua ai malati di cancro comporti costi economici sempre maggiori ed anche come il sistema ospedaliero debba subire una sostanziale e radicale riorganizzazione nel campo dell'oncologia, che lo renda più efficiente, contenendo anche i costi relativi a questi cambiamenti.

A parte i Policlinici Universitari, i Presidi Ospedalieri e tutti gli altri servizi del Sistema Sanitario Nazionale che prestano attività clinico assistenziale ai malati di tumore fornendo un'attività di altissimo livello quantitativo e qualitativo che ha finora collocato il nostro Paese in posizioni di preminenza rispetto ad altri sistemi nazionali di assistenza in oncologia, in Italia esistono ben 12 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) che svolgono attività esclusiva nel settore dei tumori. Gli IRCCS sono le uniche strutture sanitarie del Paese su cui il Ministero della Salute esercita una diretta vigilanza, almeno sulla componente di ricerca biomedica.

La peculiare connotazione di questi Istituti è che, oltre a svolgere attività di assistenza e ricerca clinica, sono dotati di laboratori e di personale per la ricerca sperimentale e per lo svolgimento quindi di attività scientifiche, in modelli di laboratorio e animali i cui risultati, se positivi, possono essere immediatamente trasferiti al letto del paziente. Gli stessi Istituti costituiscono una realtà diagnostica e terapeutica di eccellenza soprattutto per l'attività di innovazione terapeutica e nel promuovere l'avanzamento delle conoscenze in questo settore della patologia. I 12 IRCCS italiani (9 pubblici e 3 privati) sono maggiormente presenti al Nord (Milano 2, Genova, Aviano, Padova, Meldola, Reggio Emilia, Candiolo-Torino), 1 al Centro (Istituto Regina Elena Roma), 3 al Sud (Bari, Napoli, Rionero in Vulture). Complessivamente dispongono di oltre 2.000 posti letto di degenza ordinaria nonché di strutture ambulatoriali e di day hospital, con un personale addetto di oltre 10.000 unità e producono annualmente una consistente attività di ricerca con circa 2.500 pubblicazioni scientifiche ed oltre 10.000 punti di IF normalizzato sulle migliori riviste internazionali.

Gli Istituti, in accordo con la normativa vigente, sono gestiti dalla Regione per quel che attiene alle attività di assistenza. Il Ministero della Salute però svolge su questi Istituti funzioni di indirizzo e vigilanza sull'attività scientifica che finanzia attraverso la ricerca corrente e quella finalizzata su singoli progetti e ne nomina il direttore scientifico. Dal momento che, in questi enti, l'attività clinica è strettamente connessa con la ricerca, di cui anzi può considerarsi uno strumento, in ultima analisi il Ministero della Salute può avere un ruolo decisivo nelle scelte, negli indirizzi e nell'azione degli IRCCS.

Se la prevenzione e una migliore cura della malattia sono certamente i maggiori campi di competenza delle scienze mediche, non si può non considerare come sia altresì importante il superamento della prospettiva specialistica e tecnicistica, attraverso cui si è soliti affrontare le patologie oncologiche. Queste ultime sono causate da molti fattori a differenti stadi e per tale motivo risulta fondamentale un nuovo paradigma di prevenzione del cancro che si concentri, in ugual maniera, sia sulle cause dovute allo stile di vita sia su quelle occupazionali e ambientali (si pensi, solo per fare alcuni esempi, al caso ILVA ed a quello della "Terra dei Fuochi") in modo da riflettere l'effettiva combinazione di effetti di differenti fattori, piuttosto che concentrarsi su cause e rimedi isolati. In tale contesto il diritto del lavoro non può ignorare la dimensione e le conseguenze di questo fenomeno, osservandolo dal proprio angolo visuale. L'obiettivo è individuare delle misure legislative *ad hoc* e, soprattutto, delle iniziative dirette a coinvolgere una vasta gamma di soggetti economici e sociali, a partire dagli attori del sistema di relazioni industriali.

La sensibilità verso il tema è ampia e ha interessato anche l'Unione europea. Con la Risoluzione del 10 aprile 2008, infatti, il Parlamento (europeo) ha rivolto un chiaro invito a tutti gli Stati membri affinché fossero predisposte misure legislative e iniziative concrete per prevenire il cancro attraverso la riduzione dell'esposizione professionale e ambientale agli agenti cancerogeni e la promozione di stili di vita e di lavoro sani in modo da riflettere sulla effettiva combinazione di differenti cause, piuttosto che concentrarsi solo su soluzioni riguardanti la diagnosi precoce e la cura.

CRITICITÀ

1. La riorganizzazione dei posti letto prevista dalla spending review induce a focalizzare l'attenzione sulle condizioni necessarie per garantire la qualità dell'assistenza ospedaliera ai malati oncologici. I tagli lineari applicati da molte Regioni senza alcuna considerazione relativa alla qualità delle prestazioni prodotte nei singoli ospedali né all'esperienza nel settore delle terapie oncologiche costituiscono un vulnus che può determinare gravi ripercussioni sul risultato delle cure. Evidenze scientifiche dimostrano che strutture ospedaliere con bassi volumi di attività e in assenza di servizi collaterali necessari presentano risultati immediati e a distanza statisticamente più sfavorevoli con incrementi significativi della morbilità e mortalità specifica. Dai dati raccolti emerge che nel nostro Paese vi sono tuttora reparti di chirurgia oncologica presenti in piccole strutture ospedaliere prive degli indispensabili servizi di supporto e con casistiche assistenziali inferiori al minimo necessario per garantire esperienza sufficiente e trattamenti adeguati, anche per l'assenza del carattere multidisciplinare che deve di necessità accompagnare l'approccio alla diagnosi ed alla cura dei tumori. Applicando parametri internazionali è stato stimato per esempio che su 1015 centri che si occupano di cancro del colon retto, solo 196 risultano adeguati; per il polmone i numeri sono 193 su 702 e per la prostata 118 su 624.

2. Liste di attesa per l'accesso alle prestazioni diagnostiche e terapeutiche. A questa materia viene dato largo spazio sui media ed è motivo di costanti lamentele da parte dei pazienti.

3. Gravissima discriminazione nell'accesso ai farmaci innovativi per i pazienti italiani rispetto ai malati degli altri

Paesi europei. Infatti dopo la registrazione europea da parte dell'EMA e l'introduzione quasi immediata in tutti gli altri Paesi del nostro continente, i ritardi dell'AIFA sono valutabili in circa 12-18 mesi. Inoltre dopo la registrazione AIFA è necessario acquisire l'approvazione delle singole Regioni con il risultato che in alcune di esse i ritardi nell'accesso da parte dei pazienti sono ancora maggiori. Questo terzo livello di approvazione deve essere eliminato. L'ostacolo pareva risolto con il cosiddetto "Decreto Balduzzi" (D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazione dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189). Questo provvedimento avrebbe dovuto eliminare le precedenti, inaccettabili disparità di trattamento nelle varie Regioni e assicurare ovunque la disponibilità dei farmaci innovativi. Ma, a oggi, tutte le diseguaglianze denunciate negli anni precedenti non sono state risolte. La battaglia è stata vinta solo sulla carta, con la conseguenza che le Regioni continuano a limitare l'accesso alle terapie salvavita, indipendentemente dall'approvazione dell'AIFA. Lo stesso Ministro Balduzzi inopinatamente obbligava, nelle more della negoziazione presso AIFA, ai fini della registrazione nazionale, a inserire i farmaci già approvati dall'Organo Regolatorio Europeo (EMA) in una classe denominata CNN (C Non Negoziata). In realtà le Amministrazioni Ospedaliere non hanno quasi mai ritenuto di rimborsare i farmaci innovativi ai propri pazienti, l'uso di questi trattamenti è stato estremamente limitato e quasi sempre a carico del cittadino o di un'assicurazione privata. È stata cosi perpetrata una lesione molto grave dell'Art.32 della Costituzione che sancisce *"la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti"*. Di recente il Ministro della Salute Beatrice Lorenzin, a seguito delle sollecitazioni avanzate da FAVO e AIOM, molto opportunamente e denotando grande sensibilità al tema, ha fatto approvare dal Consiglio dei Ministri un emendamento al "Decreto del Fare", con cui veniva stabilito l'obbligo per l'AIFA di valutare ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del SSN le domande dei farmaci innovativi entro un periodo massimo di 100 giorni. Ma questa Legge, allo stato attuale, rimane inapplicata. Anche farmaci giudicati dalla stessa Agenzia a elevato impatto nelle patologie oncologiche subiscono gli stessi ritardi nelle procedure di rimborso.

4. Al momento attuale comunque la piena espressione ed evoluzione degli IRCCS è fortemente condizionata dalla supremazia regionale nella gestione; questi Istituti vengono da alcune Regioni assimilati agli altri ospedali del Servizio Sanitario Regionale, senza che venga rivolta adeguata attenzione alle peculiarità che li caratterizzano e che ne giustificano l'esistenza. Altro importante vincolo al completo sviluppo degli IRCCS in generale ed anche di quelli a vocazione oncologica è la diminuzione complessiva dei finanziamenti pubblici per la ricerca corrente da circa 200 milioni a 150 annui in cinque anni a fronte di un aumento considerevole degli ultimi anni del numero di IRCCS (in oncologia ne sono stati riconosciuti del tutto recentemente altri cinque oltre ai sette di antica Istituzione). Inoltre esistono vincoli all'operatività degli IRCCS pubblici rispetto a quelli privati che limitano la piena espressione di questi Istituti, ponendo in essere una disparità di opportunità tra le due categorie di IRCCS. Gli IRCCS oncologici inoltre mancano di un coordinamento complessivo che faciliti una convergenza di tutti gli Istituti e una loro azione sinergica sui principali temi di ricerca nonché un reale governo degli indirizzi e nella programmazione delle attività cliniche ed assistenziali in oncologia nel nostro Paese.

5. La medicina personalizzata, grande e recente conquista della ricerca più avanzata, è difficilmente praticabile nel nostro Paese a causa della persistente carenza di laboratori molecolari e rimane una lodevole affermazione di principi più che un traguardo in via di conseguimento.

6. Scarso coinvolgimento dei medici di medicina generale e delle strutture territoriali per le fasi successive ai trattamenti ospedalieri e mancanza di collegamento dei medici di medicina generale con gli specialisti oncologi ospedalieri.

7. Inadeguatezza delle strutture pubbliche o convenzionate in tema di riabilitazione oncologica. Più della metà delle aziende ospedaliere/Ulss in cui opera una Unità di Oncologia Medica e gran parte degli IRCCS oncologici non dispongono di un servizio strutturato di riabilitazione per i pazienti colpiti da tumore.

8. È stato stimato che il 30% dei malati oncologici nel nostro Paese muore presso strutture ospedaliere destinate al contrasto di patologie acute anziché presso il proprio domicilio o in strutture dedicate. Recenti dati dimostrano la presenza di 598 posti letto di hospice in Lombardia, 241 in Emilia Romagna e solo 20 in Campania e 7 in Calabria. Ciò determina gravi sofferenze umane e familiari e una situazione di notevole inappropriatezza per gli alti costi pro die dei ricoveri in strutture complesse ad alto tasso tecnologico e sottrae posti letto a malati oncologici in fase acuta, potenzialmente recuperabili con interventi tempestivi ed appropriati.

9. Inapplicazione della terapia del dolore alle patologie oncologiche: nonostante le disposizioni normative in materia questa carenza si realizza soprattutto nelle Regioni meridionali.

10. A livello legislativo, nonostante le previsioni della Legge Biagi, che prevedono un diritto specifico e rafforzato per i lavoratori affetti da patologie oncologiche, emerge una difficoltà nel dare piena e concreta attuazione alla norma in presenza di un diritto ancora oggi poco conosciuto e spesso non esigibile nella concretezza delle relazioni di lavoro. Un altro aspetto delicato è il rapporto con le esigenze di conciliazione dei tempi di vita e di lavoro, le quali rispondono a due diritti fondamentali della persona e costituzionalmente riconosciuti: il diritto alla salute e il diritto al lavoro. Si tratta di un vero e proprio diritto soggettivo, esteso non solo al settore privato ma anche alla pubblica amministrazione, con la funzione di preservare, accanto alla salvaguardia della professionalità del malato, anche la permanenza del lavoratore nella vita attiva e sociale, intervenendo sull'organizzazione del lavoro al fine di renderla flessibile ed efficace.

11. Persiste un gradiente Nord/Centro→Sud/Isole sia per quanto riguarda l'estensione che l'adesione agli screening. Secondo l'ultimo rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), pubblicato a fine 2012 (in base ai dati rilevati nel 2010) emergono differenze preoccupanti: nel Sud-Isole l'estensione globale e reale degli screening (percentuale di donne che ricevono regolarmente la lettera di invito) è inferiore al 50%, (più precisamente, mammella < al 40%; colon-retto circa 8%; cervice uterina circa il 59%) rispetto all'80-90% del Centro-Nord Italia. Per quanto riguarda l'adesione ai programmi di screening istituzionali, nel Sud-Isole si registra un'adesione globalmente < al 40% rispetto a una percentuale decisamente superiore al 50% del Nord-Centro Italia. Inoltre, in base ai recenti dati di Eurocare 5, viene identificata nello stadio avanzato alla diagnosi la causa principale della più bassa sopravvivenza dei pazienti oncologici nelle Regioni del Sud-Isole rispetto a quelle del Centro Nord (in particolare per quei tumori che rientrano nei programmi di screening). La migliore prognosi registrata nelle Regioni settentrionali è associata sia a una maggiore presenza di programmi di screening organizzato, sia al maggior riscontro di neoplasie in fase iniziale.

Con riferimento ai punti sopra elencati sulle criticità dell'attuale sistema di prevenzione, assistenza e ricerca oncologica in Italia vengono qui di seguito rappresentate alcune proposte di possibili azioni di intervento.

PROPOSTE DI INTERVENTO

1. Superamento delle gravi disparità di accesso alle cure attualmente esistenti attraverso la realizzazione delle reti oncologiche regionali, condizione essenziale per la presa in cura complessiva del malato di cancro, la continuità di cura ed il sostegno psicologico. Al fine di assicurare l'omogeneità dell'assistenza oncologica su tutto il territorio nazionale dovrebbe essere istituito a cura degli IRCCS oncologici un organismo tecnico di coordinamento che vigili su questi aspetti (la Rete delle Reti) formato da professionisti clinici che appartengono alle principali aree che insistono nel settore dell'oncologia clinica.

2. Per affrontare il nodo spinoso delle liste d'attesa e dell'assistenza anche oncologica e tentare di risolvere questa problematica, sarebbe sufficiente applicare un documento elaborato presso il Ministero della Salute, durante il dicastero del Ministro Fazio, e già approvato dalla Commissione Stato Regioni. Tale documento ribalta il paradigma delle liste di attesa che in modo più appropriato devono essere articolate sulla base delle patologie e delle fattispecie e delle necessità di tipo clinico piuttosto che sulla tipologia degli strumenti diagnostici utilizzati.

3. L'attuale discriminazione dei pazienti oncologici italiani sull'accesso ai farmaci innovativi deve essere risolta attraverso la messa in atto di procedure molto più veloci per la loro registrazione e per la definizione del prezzo compatibile con l'economia del nostro Paese. Questo in fondo dovrebbe essere il compito principale dell'AIFA, dal momento che all'EMA spetta ogni valutazione sulla utilità di questi nuovi farmaci ed assunto che i pazienti italiani non sono differenti dagli altri pazienti europei in termini di risposta e risultati clinici della loro applicazione. Dovrebbe essere ben precisata la lista delle attività "core" dell'Agenzia e ridurre di molto quelle ancillari che sono diventate prevalenti e quindi non funzionali al raggiungimento degli obiettivi per i quali l'Agenzia è stata istituita. La classe CNN, fonte di gravi discriminazioni e di un vulnus costituzionale, deve essere soppressa e, allo scopo di superare i ritardi nell'accesso ai farmaci innovativi, si richiede che il Parlamento si attivi per monitorare, anche attraverso un sindacato ispettivo, il rispetto della norma dei 100 giorni, inserita nel "Decreto del Fare", almeno per i farmaci che abbiano dimostrato un significativo impatto sull'outcome della malattia prevedendo d'altro canto per quelli di utilità più marginale maggiori limitazioni al rimborso pubblico, favorendo così la necessaria compatibilità del sistema della spesa farmaceutica almeno nel settore dei farmaci oncologici. Inoltre si richiede, come già fatto da AIOM e AIMAC, di abolire finalmente i prontuari regionali. La loro presenza costituisce una grave lesione dell'art.32 della Costituzione, determinando una gravissima discriminazione dei cittadini ammalati di cancro per effetto di disparità regionali all'accesso alle cure.

4. È auspicabile che l'attesa riforma del Titolo V della Costituzione Italiana preveda una profonda revisione delle attribuzioni di Stato e Regioni sulla Sanità (ora materia di esclusiva competenza regionale) e sulla ricerca biomedica (ora materia concorrente tra Stato e Regioni) rilanciando il ruolo dello Stato nella gestione di questi Istituti di eccellenza sia per gli aspetti della ricerca scientifica che per quelli clinico-assistenziali. Inoltre viene proposta un'attenta verifica dell'attività clinico-assistenziale e scientifica degli IRCCS oncologici che porti alla perdita del riconoscimento per quelli le cui performance sono insufficienti. Si individuino a cura della Commissione Ricerca del Ministero della Salute tematiche generali triennali o quinquennali sulle quali gli IRCCS oncologici attraverso un loro coordinamento possono impegnare insieme la loro attività di ricerca e siano anche considerati indirizzi che possano corrispondere realmente ai bisogni dei pazienti oncologici del nostro Paese che prevedono quindi lo sviluppo di programmi a forte impatto sui malati di cancro. Su questi temi si impegnino gran parte delle risorse della ricerca corrente e finalizzata. Si chiede anche che vengano superate le disparità di indirizzo e gestione tra

IRCCS pubblici e privati attualmente esistenti, atteso che entrambe le categorie di IRCCS vengono finanziate con risorse pubbliche per l'espletamento delle attività di ricerca.

5. Per affrontare adeguatamente il tema della medicina molecolare personalizzata applicata ai tumori emerge la necessità di nuovi modelli strutturali, organizzativi e gestionali dell'assistenza oncologica che prevedono anche gli interventi di cui al punto 1, specificamente l'attivazione delle Reti oncologiche regionali ed in aggiunta: il potenziamento del settore dell'istopatologia per lo sviluppo di approcci di diagnostica molecolare innovativi con possibile attrazione anche di investimenti da parte dell'industria farmaceutica; l'identificazione di un numero limitato di centri di riferimento (tutti gli IRCCS oncologici ed i più importanti Policlinici universitari) che svolgano questo servizio in un determinato territorio; l'istituzione di biobanche per la raccolta del materiale, tessuti e liquidi biologici, e delle informazioni cliniche (database ciclicamente aggiornabili nonché delle notizie informatiche di supporto). Il ruolo di coordinamento di queste azioni potrebbe essere affidato agli IRCCS oncologici.

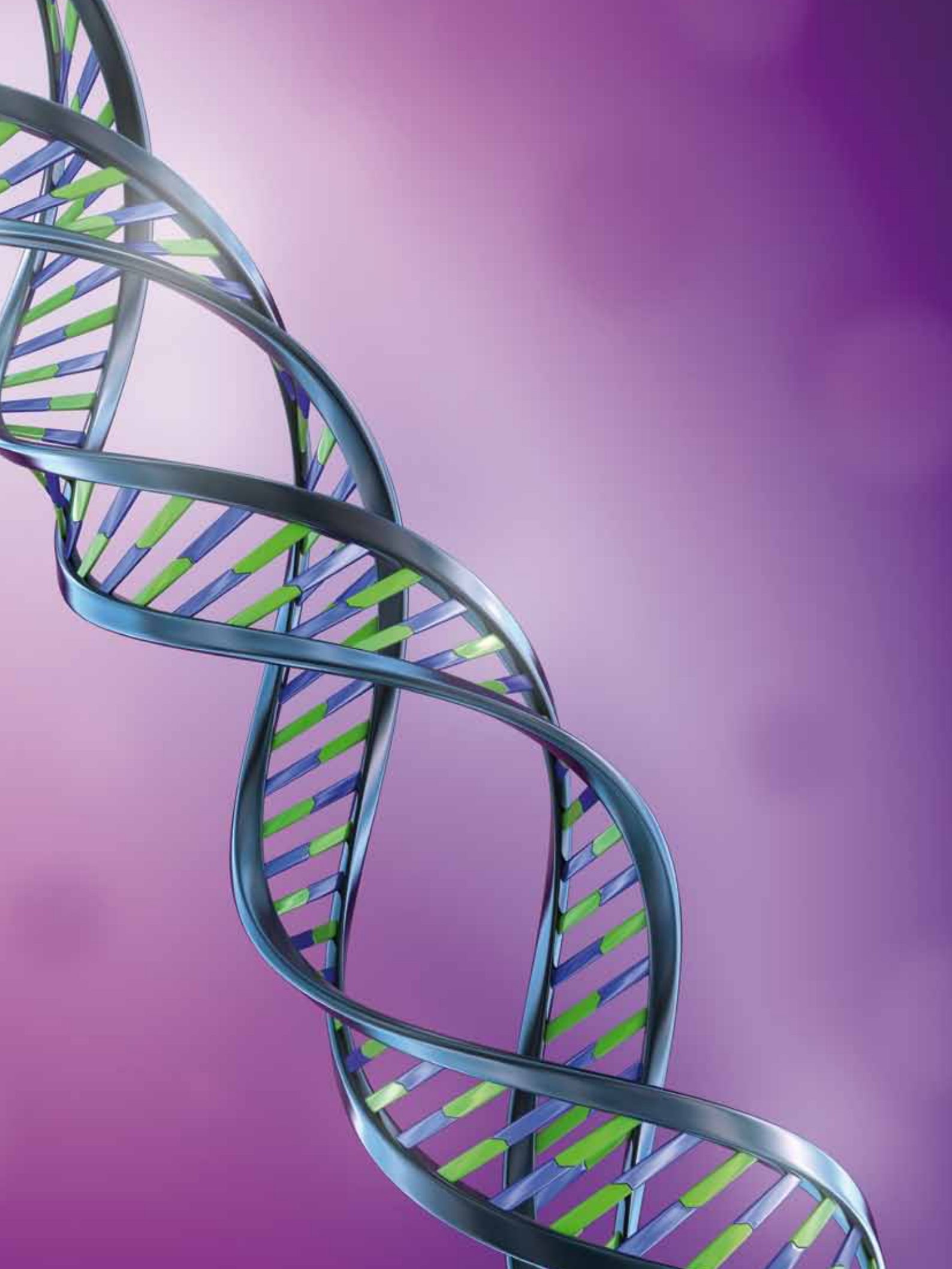
6. Attivazione di un sistema integrato di partecipazione dei medici di medicina generale fin dalla fase del trattamento nella malattia acuta in modo da rendere più semplice l'assunzione successiva di responsabilità anche nella fase successiva del follow-up che attualmente grava completamente sugli ospedali determinando un notevole consumo di risorse di personale che potrebbe essere più proficuamente utilizzato. Queste attività potrebbero trovare anche spazio insieme con quelle di prevenzione secondaria e riabilitazione nei piccoli ospedali a livello territoriale risolvendo in parte il problema dell'intasamento delle strutture di maggiore dimensione.

7. All'interno delle Reti oncologiche devono trovare spazio le tematiche della riabilitazione oncologica e deve essere attuato il piano di indirizzo per la riabilitazione approvato in Conferenza Stato-Regioni il 10 febbraio 2011. Per le persone guarite dal tumore si prospettano nuove problematiche mediche ed esistenziali che dobbiamo imparare a conoscere ed affrontare: i loro diritti sociali, il rientro nell'attività lavorativa, le protezioni socio-economiche ma anche dove recuperare una piena funzionalità d'organo e di vita, cioè le strutture di riabilitazione adeguatamente potenziate ed in grado di fornire prestazioni multidisciplinari.

8. È chiaro che il sistema sanitario pubblico non può affrontare da solo questo tema. Ma nelle Regioni che hanno un sistema di assistenza oncologica solido e credibile le organizzazioni no profit e quelle del volontariato oncologico svolgono adeguatamente questa funzione. Si tratta perciò, da parte dell'autorità centrale, di stimolare una più equa distribuzione delle strutture e delle organizzazioni di cure palliative su tutto il territorio nazionale.

9. L'esperienza di questi dieci anni di Legge Biagi mostra come non sia sufficiente riconoscere sulla carta un diritto per renderlo effettivo. È necessario promuovere la conoscenza delle norme esistenti e sensibilizzare tutti gli attori coinvolti per discutere concretamente le soluzioni da adottare al fine di sostenere e difendere il lavoratore affetto da patologie oncologiche. Infatti stante l'adeguatezza della normativa attualmente vigente in tema di terapia del dolore, si ritiene che l'intervento dello Stato a colmare il gap di alcune Regioni in questo settore potrebbe essere quello di favorire la cultura e l'informazione di specialisti e dei medici di medicina generale sui grandi avanzamenti della terapia medica e della reale possibilità di incidere in modo significativo sulla qualità di vita dei pazienti con malattia avanzata.

10. Rispetto alle proposte legislative, che si possono mettere in atto, appare importante pensare a un *Codice di buone pratiche* e a una *Carta per la prevenzione e per la protezione sul luogo di lavoro dei pazienti affetti da tumore*, in base alla quale le imprese sarebbero tenute a modelli organizzativi coerenti e, in caso di patologia, a permettere ai pazienti di continuare a lavorare durante la terapia e a favorire il loro rientro in servizio. In Italia una prima sperimentazione si è avuta con il *Codice etico per promuovere nuove misure a tutela dei lavoratori affetti da patologie oncologiche* – favorevolmente accolto dal mondo istituzionale, imprenditoriale e sindacale –, la cui ipotesi è nata nel 2008. A livello più ampio sarebbe importante definire un *Piano nazionale di prevenzione delle patologie* che hanno fonte in ambiente di lavoro, o in funzione di contesti/territori a forte impatto industriale, e nei quali manca un adeguato sistema di relazioni industriali in grado di avviare una vera prevenzione. Per quel che riguarda più tipicamente il quadro normativo, un'ipotesi sulla quale riflettere potrebbe essere l'estensione, ove possibile per un periodo limitato, del telelavoro ai lavoratori malati oncologici, ma anche ai familiari che prestano assistenza.

11. È necessario promuovere progetti rivolti alla implementazione sia dei programmi e che della adesione agli screening, in particolare nelle Regioni meridionali. È essenziale sensibilizzare da un lato le Istituzioni preposte, dall'altro la popolazione target. Potrebbero essere avviati progetti-pilota, scegliendo 3 regioni rappresentative della macro-area Sud-Isole (ad esempio, Campania, Sicilia, Sardegna), che prevedano incontri con la popolazione.

Roma, 25 febbraio 2014