

PRESENTE E FUTURO DEL FARMACO COME STRUMENTO DI CURA. DOVE VA LA RICERCA FARMACOLOGICA?

Giovedì 25 agosto 2011, ore 15.00 - **Sala Tiglio A6**

Partecipano: **Roberto Dall'Aglio**, Membro della Commissione Tecnico Scientifica di AIFA; **Fabrizio Pane**, Presidente della Società Italiana di Ematologia e Professore all'Università Federico II di Napoli; **Stefano Portolano**, Amministratore Delegato di Celgene Srl; **Davide Prospero**, Ricercatore in Biochimica e Responsabile del NanoBioLab presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze all'Università degli Studi di Milano-Bicocca. Introduce **Carlo Lucchina**, Direttore Generale della Direzione Sanità della Regione Lombardia.

CARLO LUCCHINA:

Buongiorno a tutti. Oggi pomeriggio vorremmo discutere o, perlomeno, farci una chiacchierata sopra, su quello che è il presente e il futuro del farmaco e della ricerca. Della ricerca sia farmacologica, che con qualche abbinamento alle nanotecnologie, per cui ne discutono con noi Roberto Dall'Aglio, che è un componente della Commissione Tecnico Scientifica della Agenzia Italiana del Farmaco e dell'Università di Milano, Farmacologia; il professor Fabrizio Pane, docente alla Federico II di Napoli, Presidente della Società Italiana di Ematologia; il dottor Stefano Portolano che è l'Amministratore Delegato di Celgene e il professor Davide Prospero, Ricercatore in Biochimica e Responsabile NanoBioLab presso la Biotecnologie e Bioscienze di Milano-Bicocca. Io pongo il problema, o meglio, pongo uno spunto di riflessione: come va, oggi, la ricerca farmacologica? A che punto siamo, quali sono le prospettive? Dal mio punto di osservazione, che, come sapete, è abbastanza sistemico, mi sembra di capire che stiamo assistendo da qualche anno, da un paio d'anni a questa parte, a una sostanziale, come dire, nessuna novità per quanto riguarda i farmaci territoriali. Cioè, non abbiamo nuove molecole di antibiotici, nuove soluzioni per le patologie chiamiamole di assistenza domiciliare o territoriale. Mentre invece abbiamo un fiorire di ricerche, e sempre più numerose le richieste di iscrizione in prontuario nazionale, sui farmaci ospedalieri ad alto costo, sui farmaci onco-ematologi, sugli oncologici, sui retro virali, eccetera. Con un problema sicuramente di governo, da parte dei medici, di questi farmaci.

Un problema di natura economica, perché questi farmaci qui costano moltissimo, e per ogni patologia, e quindi per ogni ciclo di cura sono spesso e volentieri decine di migliaia di euro. Il nostro legislatore ha recentemente affrontato il problema, per quanto riguarda l'aspetto di compatibilità economica, nella penultima manovra, introducendo quello che tecnicamente si chiama una parte di pay-back a carico delle industrie per quanto riguarda i farmaci ospedalieri. Può esserci però anche un problema etico, nella misura in cui, somministrato un farmaco a un paziente, che ha tra i suoi benefici o tra i suoi effetti positivi l'allungamento della speranza di vita, per quanto riguarda quella patologia oncologica, oncoematologica, retrovirale eccetera, di un x periodo di tempo, poi si dimostra che non è propriamente così, e quindi il fatto di non continuare a somministrarlo può rappresentare un problema nei problemi. Questo è un po' il quadro, visto però da chi vi parla, che non è un operatore specifico farmacologico - oddio, io oltre a essere Direttore Generale della Sanità della Regione Lombardia sono anche componente della Commissione Prezzi e Rimborsi dell'Agenzia Italiana del Farmaco, quindi lo vedo anche da vicino da questo punto di vista - e, da questo punto di vista, credo che questo sia il momento opportuno, visto quello che ci aspetta con il mondo sanitario dal 2012, 2013 e 2014 soprattutto, per fare il punto della situazione. Quindi, darei la parola al Professor Roberto Dall'Aglio, prego.

ROBERTO DALL'AGLIO:

Grazie, grazie amici, grazie a tutti, grazie all'amico Carlo che ci consente questa progressiva e affannosa corsa verso il tentativo di trovare conciliazioni fra i bisogni della ricerca, i bisogni dei pazienti e le disponibilità economiche. In realtà di questo si parla. Ieri c'è stato un convegno sul welfare, si diceva: bisogno, purtroppo, non è diritto; bisogno è bisogno, sta ai politici trovare poi le risorse per trasformarlo in diritto. Allora, noi come AIFA, come tecnici della Commissione Tecnico-Scientifica, abbiamo il dovere di provare a conciliare i bisogni dell'industria, legittimi, con i bisogni dei pazienti, altrettanto legittimi, in nome di una idea di scienza che chiaramente in questo Meeting ogni giorno viene messa sempre più in discussione: la dubbiosità, come abbiamo imparato in questi giorni qua. La scienza è affidabile, ma non dà certezze, è stata la conclusione. E chiaramente, la farmacologia è una scienza come le altre, e così è venuto fuori questo titolo, fra valutazione economica, sostenibilità, innovatività e fantasia di nuove idee, perché in realtà, come diceva ancora Carlo prima, di nuovo c'è stato abbastanza poco, troppo poco se si pensa alla fatica e ai capitali investiti. Che cos'è l'innovatività? L'innovatività è la speranza, la speranza deve prevalere sulla nostalgia, c'è scritto nella mostra di Ezechiele, e così dev'essere. I nuovi farmaci sono farmaci che sono attesi con un alone di speranza o del paziente o di tutti quelli che soffrono. L'industria propone continuamente tentativi di innovazione, che in qualche modo noi dobbiamo comunque controllare e, se possibile, smascherare, e comunque poi provare a renderli compatibili con quelle che sono le risorse. Come vedete, da dieci anni si sta continuando in questo dibattito. E, mentre si persegue l'innovazione, succedono dei fatti strani, succede che l'industria, è venuto fuori al convegno di Cernobbio di quest'anno, a fronte di un aumento dell'80% degli investimenti, ricava meno del 30% di nuovi principi. E, con questa base, ritiene razionale - ed è quello che stiamo osservando - chiudere tutti i propri centri di ricerca: la ricerca, fatta all'interno, costa troppo cara, meglio prendere l'*out sourcing* o comperare le piccole aziende che già lo fanno - e intanto noi continuiamo a dibattere in questi anni: ma che cosa è innovativo? L'unico criterio è un criterio etico, non può essere scientifico. Un farmaco è innovativo quando offre al paziente benefici terapeutici aggiuntivi rispetto alle opzioni già disponibili; sembra chiaro, tutti d'accordo, semplice da concepire, ma molto difficile, poi, da provare ad articolare. Vediamo di entrare nel merito.

Prima della *evidence medicine* si diceva "ciò che non fa male può far bene, dev'essere somministrato"; adesso si dice "ciò che non è provato faccia bene, può fare male, non dev'essere dato". Sicuramente la medicina è basata sulle evidenze e ha trionfato il secondo sul primo, ma dietro a questo secondo ci sono solo le evidenze prodotte dall'industria farmaceutica, che tende a privilegiare l'intervento prioritario del farmaco su quello del medico, e fino a che punto questo è accettabile? Ogni scienza è criticabile e sicuramente la scienza dei due gruppi di confronto, diciamo, per dire ciò che funziona o non funziona, si scontra con alcuni paradossi, il più noto è quello del paracadute: non è mai stato fatto un gruppo di controllo per capire se quei paracadute risultano peggio degli altri, quindi non è scientifico dire che il paracadute è... però questo è il linguaggio con cui dobbiamo dire che uno studio randomizzato, controllato è questo.

Il secondo è il timing: io se do un farmaco, devo decidere quando e come darlo.

Stranamente all' ASCO del 2010, American Society of Clinical Oncology, è uscita questa innovazione di concetto: un trattamento tardivo di chemioterapia, in quel caso riferito al tumore dell'ovaio, risultava molto più efficace di un trattamento precoce, poiché la chemioterapia distrugge le cellule che proliferano. Questo è anche abbastanza intuitivo, se vogliamo, da un punto di vista biologico; ma allora, perché, come si alzano i marcatori, saltano subito addosso con un ciclo di chemioterapia? Si sta curando la paura del

paziente o la paura del dottore? Quando da medico, una sera, stremato, dormivo, e mi viene la caposola e dice: "Dottore, la numero 18 non dorme, possiamo darle il valium?" Io ho detto "sì, sì, dalle pure venti gocce di valium". E lei, che era scafata, mi guarda e dice: "Dottore, le dà il valium perché vuole far dormire la paziente o perché vuole dormire lei?" e così ho capito che dovevo alzarmi, e andare a vedere la paziente. E queste sono cose che non possono comparire in questi studi. Allora, in nome dei diritti del malato, come ente regolatorio, noi abbiamo cercato di seguire la tempestiva disponibilità all'intervento, e questo è stata la nostra *mission* principale. E siccome le regioni, alcune ammalate di protagonismo, altre in sincera buona fede, hanno pensato di ultra-razionalizzare il bisogno del farmaco, evidentemente non fidandosi abbastanza delle valutazioni che noi facciamo, hanno istituito altrettante commissioni regionali che analizzano. Questo portava ad una rivalutazione, quindi ad un ulteriore ritardo nella messa a disposizione dei farmaci per i pazienti. Allora, dentro il concetto di innovatività, da quest'anno sì è detto che se c'è un farmaco che viene riconosciuto innovativo, deve saltare il prontuario regionale ed essere messo immediatamente, saltando le procedure di valutazione regionale. E qui chiaramente abbiamo cercato di riconoscere, laddove è stato fatto, il criterio di innovatività, anche i benefici economici, i tre anni di non concorrenza, il 20% di premium price, ecc. e quest'anno ci siamo trovati a elencare 19 principi attivi che, secondo i criteri generali, potevano essere per noi abbastanza innovativi e dietro la pressione dell'industria e dietro la pressione dei malati abbiamo licenziato questo elenco. Naturalmente è successo un putiferio, perché fra bisogni dei pazienti e bisogni dell'industria ci sono anche i bisogni del protagonismo dei singoli e noi siamo dilaniati nella battaglia fra le bestie. Allora, prima lettera di protesta, si era detto che dovevano essere messi a disposizione degli ospedali farmaci salvavita riconosciuti come innovatività importante e non potenziale, che coprissero un bisogno assistenziale non soddisfatto e, con beneficio aggiunto, provato da studi di superiorità e non da farmaci fascia A. Ma chi fa mai uno studio di superiorità? Vorrebbe dire che due aziende dovrebbero essere così pazze da provare a fare uno studio una contro l'altra. Chi lo farebbe, chi lo finanzierebbe se non fosse sicuro di vincerlo per esempio? Questo è uno dei vuoti che ci sono. E dovremmo pagarli ancora noi altri, dovremmo aspettare che ci sia questo, ma se aspettiamo questo, non è meglio sentire invece cosa fa prima nella clinica reale il farmaco? Seconda lettera di critica, violazione di trasparenza: il criterio che avete usato è troppo discrezionale, la trasparenza deve essere messa perché dovevate dire come e perché secondo voi quel farmaco era innovativo e intanto però i pazienti aspettano due anni. Fare, si dice che chi fa sbaglia, ma alla fine ha sempre ragione. Noi siamo contenti di avere messo a disposizione dei pazienti i nostri farmaci. La farmacologia ha messo a disposizione diverse nomenclature più o meno arzigogolate o difficili, è diventata la farmaeconomia, valutazione economica delle tecnologie sanitarie. Ognuno ha provato a usare dei termini per provare a vedere l'effetto del farmaco anche al di fuori del singolo obiettivo di malattia ma sulle voci complessive di spese del malato. Una sola considerazione, non c'è bisogno di essere scienziati per capire: con quale criterio io posso confrontare un settore razionale come è il farmaco, che ha costi benefici percentuali raggiunti con un criterio irrazionale, perché sappiamo che la sanità pubblica serve più a fare politiche occupazionali che non invece altre cose? Allora un comparto razionale si può confrontare con un comparto irrazionale pretendendo di avere un risultato scientifico matematico? Secondo me è molto difficile, anche perché sul farmaco la razionalità si è provata a portare avanti in questo periodo. La farmacologia si è specializzata nel tirar fuori dei principi di innovazione che sicuramente hanno un grande criterio, allora intervallo libero da malattia, le valutazioni delle risposte obiettive o RR, le superiorità totali, gli studi di non inferiorità, gli studi di superiorità, gli obiettivi veri o falsi, tipo la prostata dipende dal testosterone. Ma se io blocco il testosterone automaticamente dovrei bloccare il tumore della prostata, vale l'esempio del paracadute; se non dimostro

che il tumore della prostata alla fine non è diminuito, non ho fatto il dato scientifico e non mi vedo riconosciuta l'innovatività. Allora, farmaci con nuovo meccanismo d'azione, ma uguale efficacia, farmaci prodotti con nuove tecnologie di purificazione e di sintesi, farmaci prodotti con e senza trattamento terapeutico preesistente giudicato efficace, giustissimo; farmaci di seconda linea per non rispondere in prima linea, stragiusto; farmaci che danno benefici aggiunti maggiori, parziali o minori o pur sempre innovativi; ci aggiungiamo farmaci per malattie importanti ad alto tenore di vita, cioè arriviamo a dei concetti che in sé sono giustissimi, ma sono esattamente come il piede del calciatore ultrabravo, che a furia di dribblare così bene, cade sulla palla, perché alla fine non sa neanche più quello che fa. A questo punto è arrivata la finanziaria del 2005 e la legge 648: è proibito l'uso di farmaci al di fuori delle indicazioni registrate. La battaglia sulla FLABEL [Food Labelling to Advance Better Education for Life] ha creato un problema dirimente in questo utilizzo, per il quale sono ancora aperte determinate altre cose. Chiaramente questo si scontrava, con delle esigenze, perché c'erano degli usi trasversali dei farmaci. Nei centri trapianti di reumatologia o immunologia si usano quei farmaci che attraversano anche la oncologia e hanno indicazioni registrate per segno diverso. Applicare rigidamente questo principio non si poteva, ha creato un momento di crisi, allora si è cercato di fare la legge 648, conosciuta meglio come legge Di Bella. E' possibile usare al di fuori delle indicazioni registrate un farmaco, ma vogliamo un minimo di evidenza, soltanto se ci sono protocolli in fase due. A questo punto viene la domanda della Regione Toscana di utilizzare il FLABEL, un farmaco per una oncologia infantile e gli si concede il permesso; arriva subito la lettera di protesta della società italiana di farmacologia: se autorizzate l'uso extra indicazioni registrate, chi mai finanzia la ricerca? Allora, vuol dire che questa ricerca deve controllare o deve proporre, deve schiacciare o deve portare avanti? Dobbiamo intenderci su che cosa, e questa battaglia su questi problemi è ancora nel sommerso. Quando siamo di fronte all'innovazione non c'è bisogno di grandissimi arzigogoli, di concetti pazzeschi, sono concetti semplicissimi, che sono sotto gli occhi di tutti. Esempio delle malattie orfane: mancava la velaglucerasi, c'era la malattia di Fabry, il ragazzo moriva, è stato trovato l'enzima, si dà l'enzima, il ragazzo vive. L'industria può ricaricare cento volte il valore della sua ricerca perché è poco, l'ente pagatore o la commissione prezzi di Carlo, tutto sommato, vede che l'impatto non è molto grande come voce di spesa: tutti contenti, sono contenti i pazienti, contenta l'industria e siamo contenti anche noi del regolatorio, è contenta anche la ricerca. Non c'è bisogno di grandi termini, è qui sotto gli occhi di tutti. Abbiamo un altro tipo di innovazione, alla quale abbiamo assistito, nel diabete, nel Parkinson, nell'HIV, nella depressione, abbiamo avuto dei problemi dove la capacità invalidante della malattia è stata ridotta del 90%, pur non avendo cambiato i termini: la sopravvivenza reale, l'incidenza... non siamo riusciti a intervenire sulla causa reale, però abbiamo cambiato sostanzialmente il modo e il tempo di arrivare alla invalidità e questo per noi è molto importante. Nella depressione si sta provando ad affrontare i nuovi temi. L'*emotional blunting*, l'appiattimento emozionale, il "non vedo nero, non ho l'angoscia, non mi suicido ma vedo tutto grigio", è stato uno dei parametri che ha accompagnato purtroppo la nascita degli inibitori serotoninergici. Si sta provando, e questa è una delle frontiere delle innovazioni, chi riuscirà a portare questo, sicuramente porterà, però intanto cerchiamo di non far suicidare le persone o se non altro anche di non farle ricoverare. Vediamo un successo ancora minore, anche se questo è considerato importante e controverso. La reumatologia, abbiamo avuto le malattie del primo motoneurone, le demenze, le sindromi post ictus, abbiamo farmaci considerati nuovi ai quali è stato riconosciuto una innovatività ma non perché funzionino, perché la sclerosi multipla finisce esattamente come finiva prima. E nella reumatologia stessa anche l'anticorpo monoclonale anti TNF alfa non è chiaro se in una valutazione *cost effectiveness* dia davvero maggiori risultati rispetto ai vecchi azathioprine o gli altri immuno-depressori.

Alcune valutazioni. C'è un po' di delusione intorno a questa zona, perché anche qui i malati sicuramente soffrono e attendono l'innovazione. Veniamo alla mancata innovazione, al paradosso dell'oncologia dei tumori solidi. Nel campo ematologico sono stati segnati grandissimi progressi ed è cambiata significativamente la storia delle malattie ematologiche nei tumori solidi, con l'eccezione del tumore del testicolo, dei tumori gastrointestinali, del calcinoma della mammella che ha allungato la sopravvivenza ma non ha allungato l'incidenza; i 30.000 casi all'anno vi sono e non dimentichiamo che da cinque anni i tumori solidi sono la prima causa di morte in Italia, da quattro anni hanno battuto le malattie cardiovascolari, 224.000 morti contro 220 circa. Noi abbiamo avuto purtroppo dei risultati ai quali stava accennando prima ancora Carlo, stiamo facendo sopravvivere 8-12 settimane ma come? Stiamo pagando perché 12 settimane possono essere molto importanti, possono essere molto importanti perché fare la pace con un proprio fratello o rivedere un proprio figlio, un proprio caro, fa parte di quell'avvicinamento alla morte che fa sì che l'accompagnamento alla morte sia un processo di grandissima intimità e che è il vero sostituto dei processi eutanasi. Che quello che dico io sia provato dai fatti, lo dice la stessa AIOM, che si mette in crisi perché questo Alberto Sobrero, membro della commissione oncologica, è il Presidente della Società Italiana di Oncologia Medica. Dobbiamo *raise the bar*, aumentare l'asticella della efficienza per l'approvazione dei farmaci; vuol dire: signori farmacologi, con le vostre valutazioni ci avete tirato delle pacche nella schiena, perché ci avete detto che funzionano delle cose che noi abbiamo visto che non è vero. Guardate la terzultima colonna a destra e trovate come l'incremento mediano di mesi è 3,6, 4,8, 1,5 cioè 12-16 settimane, queste sono le sopravvivenze. Allora comincia a mettersi in discussione la novità verso il nuovo. Il *New York Times* fa uscire questo articolo: "La battaglia del cancro", ma queste *target therapies* sono così sane e importanti come sono? Intanto cominciamo a parlare di costi e poi facciamo l'esempio della Dottoressa Griffith del MIT, che si è autodiagnosticata un tumore alla mammella e quando è stato il momento di provare su di sé il nuovo farmaco target, non se lo è fatto fare, ha fatto la vecchia chemioterapia, considerando che da c-kit costava 42.000 euro all'anno, e produce notevoli sintomi di flushing e di alto titolo di scompensi cardiovascolari e che soprattutto nel modo di ritrovamento del recettore dell'identificazione ci sono delle zone di disomogeneità all'interno del tumore, per cui non è detto che la presenza di questo recettore obblighi alla risposta terapeutica in atto. Allora veniamo a un altro concetto. Esiste un'ancella della farmacologia che si chiama farmacovigilanza, che vuol dire controlliamo cosa fanno di male i farmaci, perché ciò che fa bene per definizione può fare anche male. Nel caso dei farmaci oncologici questo fattore è estremamente sottoportato. Vi ho citato solo i due casi della tioguanina: con 35,9 anni di ritardo abbiamo capito che fa male al cuore. Allora non è possibile arrivare capire quarant'anni dopo che forse abbiamo ammazzato noi i pazienti con quello che gli abbiamo dato. Uno dei modi rivoluzionari che si sta affermando è quello dell'uso di questa nuovissima tecnologia, che è l'uso della risonanza magnetica nucleare, cioè, invece di andare a cercare il target della terapia, la molecola target è vedere tutto quello che si muove nel sangue dopo che noi c'abbiamo messo una molecola. Questo processo si chiama metabolomica, cioè variazioni di una molecola, impatto di una molecola sul metabolismo globale: da tutto quello che va in risonanza tiro fuori un codice a barre, quello sotto e quello sopra, questo l'abbiamo fatto per capire che cosa faceva l'ozono, però compaiono dei picchi strani che più o meno stanno a dire che cosa si è mosso. Allora cominciamo a capovolgere la zona della ricerca. Prima eravamo come gli ubriachi che cercavano la chiave sotto il lampione: l'hai persa qua? No, ma almeno qua ci vedo. E così funziona la ricerca in medicina. Invece noi dobbiamo andare a vedere anche laddove non ci vediamo, quindi identificare prima tutto quello che succede e poi andare a vedere eventualmente cosa succede, allora questo è un nuovo modo. Un altro modo è sicuramente quello di creare, di colmare questo vuoto

che c'è. In una recente rassegna della letteratura, sulla quale abbiamo fatto almeno due convegni, oltre l'80% delle ricerche risultano sponsorizzate, l'80% dei lavori clinici sono sponsorizzati, il che vuol dire che l'informazione indipendente e la ricerca indipendente produce meno del 20% delle evidenze scientifiche. Allora, è possibile avere una ricerca indipendente? Nel caso, abbiamo fatto un tentativo. Diciamo che potenzialmente questo fondo Aifa del 5% istituito per la ricerca dei beni, potrebbe essere attinto, in realtà il tentativo è riuscito soltanto perché il dott. Carlo Luchina si è impegnato in prima persona a farlo funzionare ed è stato il seguente. Il Cetuximab aveva sfiorato, c'era un pay back come quelli che vengono chiesti adesso ed è stato detto: invece di restituirci i soldi, finanziateci una ricerca, perché secondo noi ci sono degli elementi che ci dicono che il Cetuximab risponde meglio solo in quelli che hanno il KRAS mutato e non forse negli altri. Sarebbe una ricerca che mai avrebbe fatto un'azienda, qual è infatti quell'azienda che va a fare una ricerca che potenzialmente gli riduce di due terzi la platea dei potenziali usufruttori? Nessuna. Allora, questi vuoti di ricerca sono studi di superiorità, studi potenzialmente efficienti la richiesta in corso di autorizzazione, di emissione in commercio o anche di estensione, studi predittivi per identificare i migliori o i peggiori risponditori alle terapie, studi su oncopatologie poco diffuse, studi condotti in aggiunta o in sottrazione, perché quando la malattia è stabile, noi la paghiamo come se fosse merito del farmaco, così funziona nel regolatorio, ma la malattia è stabile perché il farmaco la tiene ferma o perché sta buona per conto suo? E' una condivisione dove si potrebbe anche provare a dire che per capirlo bisognerebbe o togliere o aggiungere un altro farmaco, ma questo significherebbe superare uno delle cause terribili nelle quali la buona intenzione... quando si diceva che i cimiteri sono cosparsi di buone intenzioni, una di queste sono tutti coloro che hanno atteso invano in questi anni nuovi farmaci. Parlo del cetuximab, parlo di altri farmaci monoclonali, specialmente in ematologia, perché nessun comitato etico autorizzerebbe mai l'utilizzo di un nuovo farmaco se prima non fosse stato usato il trattamento standard, perché ha ottenuto la registrazione come trattamento efficace. Quindi se uno prima non fa tre cicli di chemioterapia, non può fare poi il monoclonale, ma, intendiamoci, come è possibile? Un farmaco monoclonale, un farmaco target, è un farmaco prima di tutto *one to one*, che va a cercare una molecola per volta, la va a snidare, assomiglia molto più all'operazione della polizia, mentre la chemioterapia assomiglia a quelle dei bombardieri. Allora, avremmo potuto mandare noi la questura di Roma ad arrestare Gheddafi, se prima non ci fosse stato il trattamento dell'esercito. Che senso ha affrontare questi farmaci in terza linea, dopo che abbiamo ridotto ulteriormente le risorse e le riserve biologiche dei pazienti e per di più usando nomenclature che poco si addicono con la farmaco-dinamica? Perché è chiaro che la dose di questo farmaco *one to one* dovrebbe essere proporzionale al numero di cellule tumorali che ci sono e non ai chili di peso del paziente come viene fatto. Allora, questi sono pugni in un occhio al buon senso; intanto però si va verso un tentativo di taylorizzare e di cercare una risposta personalizzata sulle chemioterapie, dentro queste chemioterapie che vengono dalle ricerche della medicina molecolare, ma il programma è lo stesso. E partiamo ancora da questo concetto, grazie a queste diapositive che mi ha dato l'amico Pirotti, perché dimostrano come un tentativo che viene fatto in questo momento in Lombardia, nel centro di Nervino, prova a dare una risposta a questa suddivisione, perché la frammentazione delle gestioni del nuovo penalizza tutti quanti, industria, centri di ricerca e applicazioni cliniche. Fino ad adesso all'università studiamo una *target*, una molecola, poi vediamo se questa molecola è implicata nella replicazione delle metastasi e proviamo a vedere come si può neutralizzare. A questo punto chi riesce brevetta, chi non riesce si ferma lì, deve aspettare che sia l'industria che arrivi, che investa; poi l'industria se la sviluppa per conto suo, poi la va a provare in altri punti per conto suo, poi alla fine forse ritorna. Questo processo è troppo lungo, perché anche molte industrie hanno lo stesso interesse - si

parlava, appunto, in questo caso degli inibitori del gene BRAF del melanoma, che può interessare alcune altre specialità - però questo processo va chiuso, va ristretto e va fatto sì che ci sia un accorciamento dell'evidenza e una segnalazione di reciprocità: non "io provo solo quello che do", ma io devo dare anche il feedback, perché secondo me nel tuo target ci può essere un altro contro target, se non altro così è nata la Bio Banca dell'Istituto Nazionale dei Tumori a Milano. Ogni terapia target può avere un effetto di predizione di risposta e possibilmente anche una predizione di tossicità. Questa secondo me è la via, e questo è anche uno dei punti che ci fa pensare a questo sproposito: perché siamo quarti al mondo per *impact factor* nella ricerca, come viene dimostrato qui, e invece siamo sestultimi, quartultimi nella definizione dei brevetti? Perché tutte le *spin off* delle università italiane sono fallite e dobbiamo avere il coraggio di... perché il ricercatore non è sul mercato, non lo conosce, non può fare, non può fare niente; guardate qua, al sestultimo punto trovate dove siamo finiti con la ricerca, a dispetto della nostra capacità di fare ricerche. E allora il rapporto fra la farmacologia e la clinica come deve essere? Come si sente il paziente che conosce l'esistenza del nuovo farmaco e non ce lo ha disponibile, perché noi del laboratorio diciamo "no, secondo me non è appropriato"? Come fai a dirmi che non è appropriato? Perché ha risposto secondo noi nel 15% invece che nel 5%. Ah, ma se io faccio parte di quel 5% lì, per me è salvavita, cavoli. Allora perché non me lo dai? Eh no, perché dopo allora c'abbiamo..., cominciano le mistificazioni di linguaggio, cominciano a dire: "siccome è molto caro, gli facciamo la scheda di sicurezza e il monitoraggio intensivo". No, il monitoraggio intensivo deve servire non per stringere la scientificità, non per togliere una legittima innovazione. Allora la farmacologia dovrà essere solo un elemento di compressione o potrà essere invece un elemento di innovazione, di spinta verso l'alto come potrebbe essere? In tutti i casi di farmacovigilanza che vengono segnalati non c'è nessun farmacologo che, quando un medico segnala che ha avuto effetto collaterale, provi a spiegargli come o perché. L'atteggiamento della farmacologia verso le medicine complementari, lo studio verso fenomeni che abbiamo tutti... perché è impossibile che uno vada a farsi cura l'ulcera in ospedale e venga ricoverato e mentre si cura con l'ultimo dei farmaci, gli mandino da mangiare una bella piadina con lo zampone o con altra roba. Non ha mica senso, l'alimentazione avrà un ruolo come cofarmaco? C'erano 2500 principi attivi messi nell'alimentazione, nessuno di questi... se ci sono i cancerogeni nell'alimentazione che tutti temiamo, ci saranno anche gli anti-cancerogeni. Allora, perché non si può andare ad approfondire lì con questo sistema di condivisione? Allora, l'esempio della piattaforma dell'oncologia lombarda di dare omogeneità e di provare a scambiarsi tutti i dati con l'efficienza delle cure e anche gli obiettivi di ricerca, è uno di questi, si chiama *network research*, ma queste *network research* speriamo che portino sicuramente a dei livelli belli, ma fuori dall'oncologia avranno risultati? Potranno i pazienti e le associazioni dei medici di famiglia partecipare al giudizio? Chi dice che è nuovo? Perché lo deve dire il farmacologo e non il paziente finale o l'associazione dei pazienti o quelli che fanno anche l'assistenza o il medico che l'adopera? Chi stabilirà su che cosa fare uno studio di superiorità? Chi paga lo studio di superiorità se non una ricerca condivisa? [diapositiva] Questo è l'attuale diagramma col quale noi diamo la innovazione: in alto, importante, potenziale quella sotto; come capite è qualcosa di abbastanza difficile. Questi sono i quindici centri di farmaco-vigilanza lombardi, fanno vedere che le prime tre voci in alto sono gravi effetti collaterali, e trovate che oltre il 60% degli effetti collaterali sono solo con i nuovi farmaci. Allora, come facciamo per non arrenderci? Per non arrenderci di fronte al rapporto tossicità-guadagno? Esiste, sta nascendo l'oncologia veterinaria: abbiamo la legge europea che ci sta dando ragione, perché ha autorizzato l'utilizzo di cani randagi, come sapete, per fare esperimenti, ma i cani sono già ammalati, muoiono al 70% di tumore. Allora, perché noi facciamo dei gruppi omogenei con degli animali già ammalati e non proviamo su di noi i nuovi farmaci? Le

target therapy hanno quasi sempre un significato loco-regionale, in post chirurgia noi li potremmo fare, saltando i comitati etici. Poi, inserire nei criteri di valutazione del farmaco quello che è lo stato di benessere; io non voglio sapere solo *help point* o ORR, ma anche quante ore di assistenza richiedi al giorno, se stai bene o stai male. Perché noi dobbiamo pagare il benessere, come abbiamo detto, e non l'agonia. Allora, altri temi, ovviamente sono le ricerche sul nutraceutico, il controllo del dolore, gli ossidanti, antiossidanti, i temi aperti della ricerca sono sempre questi. Verificare e proporre innovazioni sono le funzioni della ricerca. Noi del laboratorio dovremmo proprio svolgere questa funzione di verificare. Il compito della farmacologia è smascherare la falsa innovazione: bisogna riconoscere che ogni innovazione però è potenziale, quindi sempre criticabile, e la decisione finale di giudizio non può non spettare a chi ne testa i risultati finali. Se si vuole risolvere un problema, non si possono usare gli stessi schemi che l'hanno creato. A questo punto ci ritroveremmo con uno scenario: piano con la liberalizzazione, perché dopo cosa facciamo? Meglio un assassino libero o un innocente in galera? Un farmaco nuovo è anche ad alto costo, potrebbe sottrarre risorse anche ad altri successi, che diritto ha, chi decide per lui? Il farmacista, il medico o lui stesso? Che cosa, se non la speranza, spinge i malati a sopportare tossicità e costi? Forse, l'esistenza, diventa meravigliosa certezza, e questo aiuta, direi, grazie.

CARLO LUCCHINA:

Grazie. Visto la passione che ci ha messo, lo perdoniamo per essersi dilungato, non dico neanche un pochettino, per essersi dilungato e basta. Prego, professor Pane dell'Università Federico II di Napoli.

FABRIZIO PANE:

Beh, buongiorno a tutti. Proseguiamo questo percorso della tavola rotonda nel presente e futuro del farmaco come strumento di cura. Sostanzialmente nei primissimi pochi minuti cercherò di fare un excursus su quella che è la mia prospettiva, come Presidente della Società Italiana di Ematologia, quindi una società prettamente medica, in quella che è la ricerca farmacologica. La prima cosa che vi voglio far vedere è il motto di questo Meeting: "E l'esistenza diventa un immensa certezza".

E' stato sottolineato che l'utilizzo e lo sviluppo di nuovi farmaci in ematologia e specialmente in ematologia oncologica ha dato dei progressi estremamente significativi. Vi faccio vedere il caso di una malattia leucemica, la leucemia mieloide cronica. Alla vostra sinistra, era il meglio che riuscivamo a fare fino al duemila - questa è una pubblicazione nostra, del nostro gruppo sul *New England Journal of Medicine* - ed è una curva di sopravvivenza dei malati trattati con l'interferone rispetto alla chemioterapia. Progresso terapeutico c'era, tant'è che il lavoro è stato pubblicato su una rivista importante, ma l'aspettativa di vita di questi malati si misurava in pochi anni, facendo un rapido conto si passava da quattro a quasi sei anni di aspettativa di vita mediana. Dopo il duemila, utilizzammo un altro farmaco; vedete alla vostra destra queste curve salgono drammaticamente in alto, tanto è vero che abbiamo discriminato le morti indipendenti da malattia, che è la curva più bassa che riporta anche tutte le morti anche quelle indipendenti da malattia, da quelle che sono ancora effettivamente causate da malattia. È una curva che sfiora, va vicinissima al cento per cento e la scala temporale è uguale, quindi siamo proiettati a dieci anni oramai di esperienza in questo campo. Che significa? Di questa malattia nel 1985 sapevamo poco dei meccanismi, nel 1993 la Ciba-Geigy brevettò la prima versione di questo farmaco, poi nel 1994 siamo arrivati al brevetto definitivo e nel 2000 è iniziato l'uso largo di questo farmaco, anche se il primo - the first man - è andato in trattamento dal punto di vista storico nel 1998, una paziente che adesso conduce una advocacy.

Quindi questa è una certezza, sicuramente rispetto agli anni '80 - questo è solo il capostipite, adesso abbiamo tanti ottimi farmaci - ci dà grande soddisfazione, ci dà grande speranza, ci dà grande entusiasmo nella sperimentazione clinica. Noi non facciamo sperimentazione farmacologia, noi facciamo Trial clinici, siamo interessati, cioè, ad avere sempre di più farmaci a disposizione per Trial clinici, strategie terapeutiche. È chiaro che tutto questo sta diventando sempre più complicato, però questo processo di avere per noi a disposizione dei nuovi farmaci, impone una ricerca nello sviluppo di quei nuovi farmaci che noi poi utilizzeremo. E questo vorrei un secondo discutere con voi, perché ci sono aspetti legati alla ricerca, aspetti etici abbastanza banali, ma li volevo ricordare un attimo con voi, c'è la logistica e anche alcune parti critiche di questo processo.

Primo punto: quali sono gli stimoli da andare a sviluppare? Io credo che, almeno dal nostro punto di vista, sono quelli che sono i veri e propri bisogni medici. Noi abbiamo situazioni, come le leucemie acute, in cui siamo un po' indietro effettivamente, c'è quasi un'assenza di farmaci. Qua dobbiamo spingere molto. O altre malattie per le quali abbiamo terapie sub ottimali, con la chemioterapia i linfomi di tipo non Hodgkin sono gestibili abbastanza bene. Certamente possiamo considerare il nostro punto di efficacia sub ottimale, perché perdiamo ancora una metà dei pazienti. Oppure emergenza di nuove entità patologiche, qua ci sono ancora problemi su cui ci si fronteggia.

Quindi vedete che è un processo a cascata che va dalla ricerca di base e clinica, fino allo sviluppo di strategie terapeutiche, non solo di agenti farmacologici, quello viene immediatamente prima. E l'accademia e l'industria, in questi processi, hanno spesso un peso che va a sommarsi, può essere un po' più ampio in alcuni aspetti, ad esempio nello sviluppo del farmaco. Non credo che nessuno sia più in grado di pensare che lo sviluppo del farmaco possa essere fatto nell'accademia, cioè la sintesi del composto chimico. La sintesi del composto chimico viene fatta con delle attrezzature robotizzanti, che fanno tante sintesi al giorno e che esulano un po' dall'attrezzatura anche di un dipartimento di farmacologia. Non sono un esperto di dipartimento di farmacologia, ma ho visto nelle industrie di farmacologia dei robot impressionanti, che fanno questo tipo di test dell'efficacia del singolo composto, di diecimila, centomila composti per giorno. Il risultato finale è poi una molecola che è un potenziale farmaco, un candidato potenziale farmaco, che può essere brevettato e ha una scadenza di 20 anni. Questo poi Stefano Portolano, dal punto di vista dell'industria, approfondirà molto su. Però è chiaro che per arrivare a questo ci sono delle tappe, dei processi, dei processi precedenti che vanno in qualche modo guardati.

Che succede a questa molecola? Ci sono una serie di tappe che l'Aifa, i farmacologi conoscono benissimo: studi pre-clinici in cui si testa in vitro ed in vivo l'efficacia della molecola, la tossicità acuta e gli effetti a lungo tempo sempre sull'animale, potendo poi avere tutta una serie - non c'è il tempo per scendere nel dettaglio del regolatorio - per arrivare dalla fase uno alla fase due, oppure con dei processi accelerati per quelle molecole, per esempio quella di mating, che vi ho fatto vedere inizialmente, che ha avuto uno short track per la registrazione, data la elevatissima efficacia dimostrata anche negli studi iniziali. È chiaro il peso delle diverse fasi d'arrivo alla strategia terapeutica, dell'industria dell'accademia, quindi dei ricercatori in generale che vanno a prendere parte a questo processo, che è un processo piuttosto lungo e variabile e, secondo me, deve essere quanto più possibile coordinato, perché questa è una delle sfide per il futuro. Nell'accademia sostanzialmente c'è la possibilità per ottenere dei fondi, per fare ricerca di base, ma anche la ricerca clinica che facciamo noi è duplice, da una parte si possono utilizzare - e questa è la tipica e la più pura ricerca indipendente - dei fondi pubblici o dei fondi di enti non profit, Airc, Airr sono tra i primi, c'è Telethon in altri settori, sto parlando chiaramente di settori che conosco meglio, oppure si può andare a collaborare con l'industria e quindi fare delle partnership, e ci sono esempi recenti anche molto virtuosi di

collaborazione in tal senso. Però, volevo fare il caso della ricerca indipendente nel settore ematologico in Italia, che è stata supportata, nel corso degli ultimi vent'anni, da organizzazioni non profit, organizzazioni assolutamente indipendenti come ad esempio il Gimema, la Fondazione linfomi. Queste hanno costituito una rete di centri accademici ospedalieri - per accademici intendo tutto quello che è ospedale, ma su tutta l'Italia, perché le malattie ematologiche sono malattie rare - che hanno fatto una diffusione di conoscenza, una diffusione di servizi diagnostici di elevato livello e hanno messo tutti i centri ematologici sullo stesso piano nell'affrontare alcune malattie dal punto di vista della terapia e del management dei pazienti. Se vedete siti come quello della Vai Academy, che fa il censimento delle performance scientifiche anche in settore medico, in tutto il mondo, vedete che l'ematologia in Italia è al secondo posto dopo gli Stati Uniti come performance scientifica. Quindi siamo a un livello alto. E molto, molto è legato anche a questo tipo di attività a livello nazionale, non regionale. Questo è un piccolo accenno polemico a una eccessiva tendenza a racchiudersi in alcune Regioni. Ci sono alcune Regioni che hanno una massa critica per affrontare efficacemente i problemi dei malati ematologici, altri sicuramente no. Le Regioni piccole non hanno la forza, non hanno la massa critica e certamente potrebbero guardare un esempio di queste attività che sono assolutamente volontaristiche.

Gli aspetti etici: vado rapidissimamente, perché è chiaro che si è andati dalla Dichiarazione di Norimberga dopo la Guerra mondiale, dopo gli orrori della sperimentazione dei nazisti, ad una situazione soddisfacente, come quella di adesso, estremamente garantista nei confronti del paziente, quindi ho poco da dire, siamo soddisfatti in questo senso. Teniamo conto che, però, la complessità della garanzia, la complessità degli Enti regolatori, la complessità dei meccanismi di immissione dei nuovi farmaci che noi ci aspettiamo, porta ad un abbattimento notevole del numero delle molecole che entrano e che vengono approvate per il mercato e questo è estremamente rilevante nel settore oncologico in cui si stima, sono sempre stime che possono essere variabili da un momento all'altro, che solo il 5% dei farmaci che entrano nella fase 1, poi vengono approvati per la registrazione nell'uso umano. Anche qua vado rapidissimamente, perché è un campo più di Stefano Portolano. Tenete conto che questo processo che abbiamo visto, dalla sintesi della molecola e quindi ad incontrare il *medical need*, fino al arrivare al *marketing*, costa molti soldi e dev'essere, forse, in qualche modo anche razionalizzato. Non abbiamo ancora una via univoca. È stato fatto l'esempio dei biomarker, cioè della medicina personalizzata, quindi l'andare a selezionare il gruppo di pazienti sempre di più per evitare di bruciare farmaci importanti, come è successo nel passato, nel recente passato, e in tal senso vi faccio vedere una recentissima esperienza., Questa è una ricerca indipendente, supportata da fondi privati, che utilizzando un inibitore di Cantor in pazienti con la mieloide cronica, ha individuato un marcatore che, quando è positivo nei primissimi giorni di terapia, individua i malati che hanno una probabilità elevata, più del 62%, quindi giustifica un investimento di un'azienda in questo senso, di rispondere, di avere una remissione completa della malattia. Il lavoro è sottomesso, speriamo che venga approvato.

Concludo andando a dare alcune proposte al sistema Paese.

Per promuovere, per continuare l'elevato livello di ricerca in questi settori, di cosa c'è bisogno? Figure specifiche. Negli ospedali universitari è necessario formare medici ricercatori clinici, infermieri di ricerca, sono altre cose rispetto agli infermieri, fare dei buoni trial clinici necessita di personale specializzato che deve essere formato. Le aziende ospedaliere poi devono, secondo me, perché è un ritorno enorme, andare a costituire strutture dei centri di eccellenza nella ricerca clinica, in cui poi queste figure dedicate andranno ad operare di concerto con l'accademia; dall'altra parte ci aspettiamo che l'Aifa, il Ministero, l'Istituto Superiore di Sanità inizino a cercare di guardare in maniera globale,

omogenea, tutta la disciplina che ha ancora delle distorsioni. L'Iva sul non profit ci limita moltissimo la sperimentazione clinica indipendente, perché anche quando riusciamo a procurarci dei farmaci gratuitamente dall'azienda, dobbiamo poi negoziare chi e dove cadono i fondi per pagare l'Iva su qualcosa che viene concesso gratuitamente. Lo stesso sono i problemi dell'assicurazione alla sperimentazione clinica. Le aziende farmaceutiche sono incoraggiate, sentiremo adesso la posizione di Stefano Portolano, a discutere, aprire operazioni di partnership, puntare sulle eccellenze di sperimentazione clinica. Ovviamente mettendo insieme tutta la serie di queste procedure, di questi miglioramenti, sono sicuro che il progresso che stiamo già vedendo - badate bene - sarà ancora foriero di successi e di risultati che impatteranno sulla vita dei nostri pazienti. Mi fermo qua e vi ringrazio dell'attenzione.

CARLO LUCCHINA:

Grazie al professor Pane, anche perché, per quanto mi riguarda, ha inserito un passaggio che ritengo, come sempre, strategico, ma personalmente ne parlerò domani pomeriggio, che è quello della formazione. Spesso e volentieri si dimentica che nella Sanità, mai come nella Sanità, il processo di formazione e di aggiornamento è fondamentale, anche per quanto riguarda la ricerca, anche per quanto riguarda le sperimentazioni, e questo è un punto di vista estremamente importante. Ora noi abbiamo sentito, nei primi due interventi, il punto di vista del farmacologo e il punto di vista del clinico, sono state citate le industrie farmaceutiche, è stato citato il mondo della farmaceutica, beh, ora credo che sia giusto dare la parola al dottor Portolano per quanto riguarda la ricerca vista dall'industria farmaceutica, che è, come tutti noi possiamo intuire, anche un problema di investimento a rischio, perché se dovessimo essere certi di trovare ogni volta quello che andiamo cercando, allora non sarebbe ricerca, sarebbe anche fin troppo facile, troppo semplice. Quindi sopportare il rischio vuol dire sopportare investimenti che rischiano però di non essere produttivi. Prego dottore.

STEFANO PORTOLANO:

Grazie, grazie a tutti di essere intervenuti, anche alle persone che ci seguono da fuori la sala, grazie al dottor Lucchina per avermi invitato qui oggi a condividere con voi alcune brevi considerazioni sulla ricerca e sul processo di registrazione dei farmaci, visti dal punto di vista dell'industria. Mi ricollegherò a molte delle cose che sono state dette prima dal professor Dall'Aglio e dal professor Pane. La ricerca farmaceutica ha conosciuto negli ultimi anni un allungamento di tempi che sono richiesti per sviluppare un farmaco, che è stato abbastanza significativo. Oggi la ricerca e lo sviluppo di un farmaco nella sua totalità dura più di dieci anni, in media dodici anni, in alcuni casi ancora di più. E a questi tempi si sono poi associati dei costi che sono lievitati in maniera significativa. Nel 2000, la stima del costo dello sviluppo di un farmaco era fra gli 800 milioni e il miliardo di euro, mentre nel 2010 la stessa stima era di due miliardi di euro, quindi più che raddoppiata in dieci anni. E a questi tempi lunghi, a questi costi elevati, si associa il rischio di insuccesso, che il dottor Lucchina ha appena menzionato, e per darvi un po' un'idea, una quantificazione di questi rischi di insuccesso, nel 2010 sono stati 16 gli studi clinici di fase terza, solo nell'ambito oncologico, che sono falliti, in cui il farmaco è risultato inefficace, 16 studi in un anno in un'unica area terapeutica. E questi sono tutti investimenti, pensate in fase terza il farmaco è nell'ultima fase di sviluppo, eppure ancora ci sono numerosi casi in cui il farmaco risulta inefficace.

Queste sfide della ricerca, però, a mio parere, non sono un problema, ma sono un'opportunità e, secondo me, hanno fatto sì che si sia creato un nuovo modello di ricerca, che già funziona in alcuni casi, in altri ancora si deve raggiungere, un nuovo modello, in alcuni casi, di terapia del paziente e quindi, dal punto di vista dell'azienda, anche un nuovo

modello di business, che per le aziende di biotecnologia, come quella di cui ho la fortuna di essere responsabile, è stata una cosa naturale, perché le aziende di biotecnologia sono nate sull'onda di piattaforme tecnologiche innovative, spesso sull'onda di spin off dell'Università e quindi per le aziende biotecnologiche è stato più facile rispondere a questo nuovo modello di ricerca e di business. Ma moltissime aziende oggi si stanno sforzando di perseguire questo nuovo tipo di modello. A che cosa mi riferisco? Un modello di business che non sia più la ricerca del farmaco che sia efficace in una patologia che affligge una larghissima popolazione di pazienti e poi, magari, con la competenza commerciale, si conquistino quote di mercato in quell'area terapeutica - come diceva il dottor Lucchina, poche innovazioni si vedono oggi nella patologia di largo interesse - ma un modello di business che cerchi di focalizzarsi su quelle patologie sulle quali non esiste ancora una valida alternativa terapeutica, patologie gravi ed invalidanti, con farmaci che abbiano un impatto clinico significativo. E l'esempio forse paradigmatico, estremo di questo tipo di ricerca, è la ricerca sui farmaci orfani: un farmaco riceve la designazione di farmaco orfano dall'Unione europea se rivolto ad una patologia che interessa meno di 5 su 10.000 cittadini dell'Unione europea, se questa patologia non ha un'alternativa terapeutica valida e se è una patologia grave e invalidante. Quindi, come vedete, si tratta di settori altamente specifici, volumi più piccoli, ma valore più elevato perché, come dicevo, si tratta di farmaci che come dicevo hanno un impatto clinico significativo.

Da questo punto di vista, direi che l'altra grande innovazione che è stata già menzionata, negli ultimi almeno dieci anni è stata quella dello sviluppo dei bio-marker, i marker biologici. Su questo io vorrei dire che dovremmo gestire le nostre aspettative, dovremmo evitare una forte negatività, quindi evitare di dire che non è stato fatto nulla, non esistono marker che siano accurati, perché esistono numerosi esempi nel tumore del seno, nelle leucemie che sono stati menzionati, nelle sindromi mielodisplastiche, in cui un marker può predire o monitorare l'efficacia di un farmaco utilizzato in un determinato paziente.

Evitiamo però anche l'altro estremo, quello di aspettarci che i marcatori biologici risolveranno tutti i problemi della medicina e tutti i problemi di sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Sono uno strumento importante, che andrà ricercato e moltissime industrie stanno investendo in questo campo. In questo vorrei rispondere al professor Dall'Aglio, e proprio quello che vorrei dire è che l'industria ha superato quel modello del "più volumi, meglio è". L'industria adesso cerca, e lo posso dire senz'altro per la mia, ma non siamo certo gli unici, l'ideale per un'industria adesso è avere un farmaco che funzioni per tutti i pazienti cui venga somministrato, quindi è il sogno di ognuno di noi dire: se io avessi un bio-marker che mi dice con esattezza dove funziona il mio farmaco, questo mi darebbe un farmaco il cui valore sarebbe estremamente elevato, i volumi magari saranno più piccoli, ma il valore sarebbe molto elevato.

Quindi, se questo è il nuovo modello di ricerca, il nuovo modello di business per noi dell'industria, il sistema, in qualche modo, si deve adattare a questo nuovo modello. E quindi ci sono, secondo me, delle opportunità enormi nella ricerca e nel processo registrativo dei farmaci e ci sono anche delle criticità. Parto dalle criticità, che sono state tra l'altro, per esempio, evidenziate da uno studio dell'Istituto per la competitività, pubblicato a luglio. Per esempio in Italia esiste un grande numero e una grande disomogeneità delle procedure per i comitati etici. L'opportunità che abbiamo qui è che esiste un modello di legge all'esame del Parlamento che, tra le altre cose, nel regolamentare la sperimentazione clinica, tenta di razionalizzare il numero e le procedure dei comitati etici. Questa è una cosa molto concreta, perché significa iniziare la sperimentazione prima, finirla prima, capire prima se il farmaco funziona o no e, se funziona, renderlo al più presto possibile disponibile per i pazienti e per i cittadini. Vorrei anche ricollegarmi al discorso che faceva il professor Pane sulla ricerca indipendente. Io credo che abbastanza sia stato fatto, che l'attuale regolamentazione per la ricerca

indipendente presenti molti aspetti favorevoli, presenti delle criticità, come accennava il professore, ma anche qui so che c'è in animo di dare un'ulteriore evoluzione a questa regolamentazione per la ricerca indipendente. Dal punto di vista dell'industria, per esempio, io mi auguro che venga reso possibile l'utilizzo dei dati generati con questa ricerca anche a fini regolativi, a fronte di appropriati compensi che vengano dati a chi ha svolto questa ricerca. Questo amplierebbe la possibilità di rendere i farmaci disponibili, quindi io spero che al più presto il Legislatore implementi questo tipo di innovazione. E poi per me l'opportunità più grande che esiste oggi e che, dicevo, per le aziende biotecnologiche fa parte del nostro DNA, perché molte di noi siamo nate così, è proprio la collaborazione con l'accademia, la collaborazione con le Istituzioni. E in questo è veramente passato il momento dell'industria che investiva moltissimo per la propria ricerca interna, la ricerca del maggior numero di farmaci efficaci. Oggi si deve creare un network, in modo che la creazione di conoscenza abbia un incremento esponenziale, perché se siamo in dieci e ognuno di noi studia un pezzo del problema, certamente ne capiremo di più che se siamo in cinque, a prescindere dagli investimenti che io possa fare come industria. Da questo punto di vista, forse, in Italia, mentre in altri Paesi si è fatto moltissimo, pensiamo agli Stati Uniti, ma anche alcuni Paesi europei come la Germania, forse in Italia è ancora un po' farraginoso il processo di collaborazione tra accademia e industria, c'è ancora, a volte, un po' di diffidenza, se non addirittura di conflittualità, che io spero veramente possa essere superata, perché è soltanto attraverso la creazione di questi network che noi potremo veramente velocizzare il processo di ricerca farmaceutica. Per quel che riguarda il processo di registrazione dei farmaci, anche qui credo che tanto sia fatto, ma esistano ancora grandissime aree di miglioramento. Come sapete, l'Autorità europea, attraverso l'Agenzia dei medicinali europea, approva il farmaco secondo una valutazione di beneficio/rischio rispetto ad altre alternative terapeutiche per quella determinata patologia, laddove ce ne siano. Quando il farmaco ha ricevuto questa autorizzazione, che richiede circa un anno dal momento in cui il dossier viene depositato, la palla passa poi all'Aifa, che fa una valutazione tecnico-scientifica che prelude poi alla valutazione di prezzo e rimborsabilità di questo farmaco. E io penso che l'Aifa abbia fatto dei passi da gigante negli ultimi 5/10 anni; per citare soltanto una delle tante innovazioni che sono state implementate, quella della istituzione dei gruppi di lavoro per aree terapeutiche specifiche, voglio riferirmi al gruppo di lavoro delle terapie oncologiche, ma anche di altre, in modo da portare il clinico, la persona che vede il paziente, nella valutazione del valore terapeutico del farmaco. Quello che io vedo, e c'è qui un autorevole membro dell'Aifa, è che l'Aifa ancora non è riuscita a migliorare e a rendersi allo stesso livello delle sue consorelle europee, nella velocità del processo di approvazione, perché oggi ancora si richiedono circa 12 mesi dall'approvazione europea fino all'approvazione italiana e spesso si tratta di tempi burocratici, non si tratta di un tempo di vera valutazione. Devo dire, nella mia esperienza personale, la valutazione effettiva tecnico-scientifica di prezzo/rimborsabilità, in realtà non prende tantissimo tempo, ma ci sono in mezzo un sacco di tempi morti che, ovviamente, vanno a scapito dei pazienti, vanno a scapito anche delle industrie.

Quindi, da questo punto di vista, mi auguro che veramente l'Aifa possa andare avanti nella sua riorganizzazione, nell'aumento del proprio staff, che aspettiamo ormai da tempo, e che quindi possa migliorare la propria performance in questo senso. E l'ultimo passo, poi, per utilizzare un farmaco nella pratica clinica quotidiana in Italia, è l'utilizzo a livello regionale. Qui sapete che alcune Regioni, non tutte, ma molte hanno attuato, hanno implementato dei prontuari terapeutici ospedalieri che sono stati menzionati anche dal professor Dall'Aglio. Qui vorrei fare una domanda provocatoria: ma siamo sicuri che per i farmaci in oncologia, in ematologia sia necessario approntare un prontuario terapeutico? Sono farmaci in cui, nella stragrande maggioranza dei casi, e specialmente in ematologia, non

esiste un'alternativa terapeutica, e quindi per definizione devo metterli a disposizione del cittadino. Ancora di più il farmaco orfano, che addirittura ha una certificazione europea che questo è un farmaco che porta una innovazione, che non è un'alternativa terapeutica, e quindi io mi chiedo: è davvero un investimento di risorse? Tra l'altro, la Corte dei Conti ha terminato uno studio prima dell'estate in cui ha evidenziato come sembrano neanche essere uno strumento di controllo della spesa, perché Regioni che hanno il prontuario terapeutico hanno una spesa ospedaliera più elevata e un deficit sanitario, Regioni invece che non hanno il prontuario, tra cui la Lombardia, il dottor Lucchina, hanno una spesa ospedaliera farmaceutica più bassa e hanno un bilancio sanitario in equilibrio. Senza contare poi le differenze che si creano in questo modo, perché ci sono farmaci che vengono introdotti nella pratica clinica a un mese dall'approvazione in Italia e ci sono farmaci che vengono introdotti dopo dodici mesi. Se noi accettiamo che, a seconda di dove io abito, abbia accesso a questo farmaco o meno, allora va bene, ma io come cittadino, al di là di fare il mestiere che faccio, è una cosa che non posso tollerare. E per tornare al ruolo dell'Aifa, io vorrei che l'Aifa riuscisse a incentivare questo tipo di modello di ricerca che io ho descritto, cioè i farmaci mirati, laddove c'è un bio marker di utilizzare questi bio marker, e quindi, per fare delle proposte concrete, l'industria ha accettato, ormai da vari anni, i cosiddetti meccanismi di *risk sharing*, di *pay for benefit*. Io credo nei miei farmaci, quindi non ho nessun problema a dire: se il farmaco funziona vi verrà rimborsato e se il farmaco non funziona in quel paziente restituirò in tutto o in parte il costo di quel farmaco. Questo deve avvenire secondo parametri documentabili, oggettivi e non soggettivi, e soprattutto questo ha bisogno poi di strumenti che possano monitorare questo tipo di schemi. Questi strumenti oggi già esistono, sono per esempio i Registri dell'Aifa, come il Registro dei farmaci oncologici. E anche in questo caso io credo che questi strumenti vadano potenziati, vadano utilizzati di più, vadano utilizzati su tutto il territorio, mentre sappiamo che ci sono Regioni con una *compliance* più alta, Regioni con una *compliance* più bassa e ci sono farmaci con cui vengono utilizzati di più e farmaci con cui vengono utilizzati di meno.

Capisco che questi Registri sono un lavoro addizionale per le persone che sono al Servizio Sanitario Nazionale, e sono tra l'altro un carico addizionale per le industrie che ne sostengono i costi; però il ritorno sull'investimento di questo tipo di strumenti, a mio parere, è enorme, perché consentono innanzitutto un monitoraggio dell'uso, noi sappiamo dove viene usato questo farmaco, in quale tipo di pazienti, possiamo vedere i risultati, possiamo laddove sia necessario fare delle valutazioni post marketing, che sono diverse rispetto allo studio clinico che è molto rigido, come è giusto che sia la sperimentazione. Il registro consente di fare questo tipo di analisi; io ho la fortuna di avere in corso due studi in collaborazione con Aifa che sfruttano il registro per questo tipo di analisi. E possono contribuire anche i registri per il monitoraggio della sicurezza e quindi per capire meglio qual è il profilo di sicurezza del farmaco e quali sono gli eventi avversi di quel farmaco. Pensiamo solo che se noi sappiamo che un certo farmaco ha un x numero di eventi avversi, ma non sappiamo quanti pazienti hanno ricevuto questo farmaco, è un dato assolutamente senza valore. Il registro mi consente di dire, se è utilizzato bene, se ha una *compliance* elevata, quanti pazienti in totale hanno ricevuto quel farmaco e quindi se quell'evento avverso è un evento frequente, infrequente o molto raro. Quindi noi chiediamo che questi strumenti vengano incrementati, potenziati, perché secondo noi aumentano il valore del farmaco che l'industria mette a disposizione del sistema; e quindi a me, in fondo, importa poco il volume del farmaco che viene reso disponibile, a me interessa che il farmaco che viene reso disponibile abbia un elevato valore. Questo farmaco fa sì che il paziente viva meglio e più a lungo, questo per me è un farmaco innovativo, mentre un farmaco che ha lo stesso risultato terapeutico e che magari è prodotto con una nuova tecnologia, secondo me non è una vera innovazione, è

un'innovazione di tipo industriale, se vogliamo. E quindi quello che in fondo io chiedo al sistema, è di discriminare tra questo tipo di farmaci e tra quelli che portano un valore molto limitato. Purtroppo io devo dire che, il dottor Lucchina faceva riferimento alla penultima manovra dove c'è un pay-back generalizzato sulla spesa farmaceutica ospedaliera, questo va in una direzione completamente opposta, perché se è questo il modo in cui il sistema cerca di contenere la spesa, allora io industria dico che vado sul volume, perché così tanto poi dovrò restituire i soldi, allora tanto vale puntare sul volume e non sul valore. E quindi io spero che si tenga conto di queste considerazioni, quali la presenza di farmaci orfani, oppure la presenza di farmaci nel registro dell'Aifa quando poi si definirà il regolamento per l'applicazione di questa norma della finanziaria e che comunque si facciano per il futuro delle misure di più lungo respiro. Mi dispiace dire che secondo me questa è una misura di brevissimo respiro, che risolve un problema immediato ma che poi non costruisce un sistema che sia sostenibile nei prossimi 10, 15, 20 anni. Quindi vorrei concludere a questo punto il mio breve intervento, dicendo che l'esistenza diventa una immensa certezza, ma se noi non possiamo esimerci dal cercare, però noi possiamo cercare di arrivarci, noi possiamo tracciare una strada che vada in quella direzione. Io sono sempre molto scettico quando mi si presentano le *magic bullets*, credo molto di più nel mettere in piedi 1,2,3,4,5 strumenti che migliorino la ricerca, come la collaborazione tra l'accademia e l'industria, tra l'industria e le istituzioni, l'utilizzo dei farmaci, il monitoraggio dei farmaci e tutti questi strumenti messi insieme che ci faranno avvicinare almeno a questa certezza che noi stiamo cercando. Inoltre io chiedo che questa strada la facciamo insieme e veramente vorrei che si superassero, laddove ci sono ancora, quelle diffidenze tra l'industria e le istituzioni, tra l'industria e l'università, tra l'industria e i medici. Io vi chiedo di guardare e accettare che esiste una industria farmaceutica che fa profitto, perché un'industria deve fare profitto, ma che contribuisce a fare buona medicina. Questa è industria con cui si può collaborare, se parliamo insieme noi riusciremo ad arrivare ai nostri obiettivi, se corriamo ognuno per conto proprio, forse qualcuno di noi arriverà al suo obiettivo, forse no, ma se camminiamo tutti insieme io credo che ci arriveremo con maggior certezza. Grazie.

CARLO LUCCHINA:

Grazie al dottor Portolano, tra l'altro ha posto un paio di argomenti meritevoli certamente di attenzione, ad esempio il registro dei farmaci. Io che conosco la situazione nazionale, approfitto dell'occasione per ricordare che il problema riguarda il medico prima di tutto, perché se il medico mi registra e mi tiene aggiornato questo registro come si conviene, dà il contributo a tutto il sistema. E' probabilmente uno dei pochi esempi dove un comportamento soggettivo ha dei riflessi di natura sistemica spaventosi, perché poi quando ti trovi a ragionare a livello di Regioni, è inutile continuare a fare le graduatorie fra le Regioni che meglio seguono il registro dei farmaci per indirizzi rispetto a quelle che meno lo seguono. Il risultato è che poi hai dati parziali e su questo sono perfettamente d'accordo con quello che diceva il dottor Portolano; però la ricerca e la cura è certamente un problema che riguarda la farmacologia ma ultimamente anche la farmacologia si sta guardando intorno, si sta guardando intorno, ha cominciato a parlare di biomarker come si è detto e piano piano comincia anche a guardare le nanotecnologie. Non è casuale che oggi per discutere di questo abbiamo Davide Prospero, tra l'altro un caro amico, che è un docente universitario di Milano Bicocca e che potrebbe anche darci un contributo da questo punto di vista.

DAVIDE PROSPERI:

Grazie, ringrazio Carlo Lucchina per questo invito e voi tutti chiaramente intervenuti. Appunto quello che io intendo raccontarvi nei prossimi minuti è soprattutto più che una

nuova classe di farmaci o comunque la ricerca su nuove frontiere strettamente farmacologiche, diciamo una modalità per incrementare, migliorare l'efficacia dei farmaci, degli agenti di contrasto per le terapie mediche, soprattutto delle malattie più ad alto rischio. Io, come detto, sono ricercatore in Bicocca e insieme a Paolo Tortora, sempre della mia stessa Università e a Fabio Corsi, medico della Statale, abbiamo costituito un gruppo di ricerca che è formato da una quindicina di giovani ricercatori col quale ci occupiamo di provare, cercare nuove soluzioni per alcuni tipi di patologie umane, specialmente vari tipi di cancro. Voi sapete che appunto esistono tante forme, tante tipologie di cancro ben diverse tra loro, con cause e effetti variabili sulla salute in maniera anche assai differenti, come variabili sono le possibilità di cura, tanto è vero che anche tornando su quanto appena detto anche da Portolano, certo l'ideale sarebbe quello di poter trovare un trattamento universale, ma oggi si tende sempre di più a parlare di medicina personalizzata, proprio perché magari addirittura lo stesso tipo di tumore, su due pazienti diversi, non può essere trattato nello stesso modo. Ecco, ci occupiamo anche di malattie infiammatorie o di malattie neurogenerative come l'Alzheimer, Parkinson e Kennedy. Tutto questo cercando di sviluppare nuovi agenti diagnostici basati sulle nanotecnologie. Ora io cercherò un po' di spiegare in modo per tutti di che si tratta, tenendo conto che certamente questo termine comincia a essere sempre più noto. Tutti bene o male sanno dell'esistenza delle nanotecnologie e grosso modo hanno un'idea che si tratta di tecnologie della miniaturizzazione. In effetti le nanotecnologie si riferiscono alla capacità di manipolare la materia con un elevato controllo sulle proprietà chimiche, fisiche e morfostrutturali, a livello di strutture composte da un numero relativamente piccolo di atomi. Queste tecnologie stanno trovando molto rapidamente impiego in tantissimi settori e negli ultimi dieci anni anche nella medicina, assumendo quindi il termine appunto di nanomedicina o nanobiotecnologia, che sono sostanzialmente due modi per dire la stessa cosa. Allora, prima diapositiva, se me le puoi girare tu, sono solo otto quindi faccio in fretta. Allora innanzitutto una definizione per capire dove ci stiamo muovendo: nanometro o nanometro è un'unità di misura metrica che vale un milionesimo di millimetro e per avere un'idea dell'impatto che può avere in campo biomedico, basti pensare che tagliando un cubo di un centimetro di lato, facendo il conto, risultano dieci alla ventuno cubetti di un nanometro di lato, naturalmente il volume e la massa rimangono identici perché è lo stesso cubo che è stato semplicemente scomposto, ma la superficie, considerando la somma di tutte le facce, sarà aumentata di dieci milioni di volte, cioè in pratica riusciremmo a coprire un campo di calcio. Questo fa pensare al potenziale che queste tecnologie offrono ad esempio per il trasporto di farmaci, in quanto sarebbe possibile utilizzare lo stesso volume, la stessa massa, ma coprendo una superficie enormemente maggiore e di conseguenza la possibilità di ridurre le dosi di farmaco qualora fosse possibile localizzarne l'efficacia. Quindi quali sono i vantaggi dell'uso delle nanoparticelle? - Seconda diapositiva. Allora, posto che, come ho detto, i composti di dimensioni comprese tra uno e cento nanometri possiedono un enorme potenziale applicativo in campo biomedico, questo avviene grazie alla combinazione di due fattori: da un lato che, a livello fisico, la materia in quel range dimensionale acquisisce delle proprietà che noi non siamo abituati a conoscere. Dall'altro anche per il fatto che è possibile stabilire delle efficaci interazioni coi sistemi molecolari biologici. Infatti, la maggior parte delle patologie sono originate da alterazioni nei processi biologici a livello molecolare o dei loro nano-assemblati, cioè organizzazioni di molecole di queste dimensioni. Per esempio, geni mutati oppure proteine che hanno perso la loro struttura nativa e quindi, di conseguenza, la loro funzionalità biologica. Oppure le infezioni: pensiamo a quelle causate, appunto, da virus o batteri. Sono tutti fenomeni che possono portare a malfunzionamento delle singole cellule di tessuti od organi e hanno dimensioni, appunto, compresi molto spesso in questo range dimensionale. Ad esempio, il DNA è protetto da un involucro, come sappiamo, il

nucleo, che ha una possibilità di essere penetrato attraverso dei pori, che hanno dimensioni di soli nove nanometri, quindi, sarebbe importante riuscire a passare attraverso. Ed ecco perché presto si è cominciato, proprio sulla base di queste considerazioni, a ragionare sulla possibile efficacia delle nanotecnologie anche in campo medico. Un ulteriore vantaggio nell'uso di nanoparticelle che vengono ingegnerizzate ad hoc, cioè per questi scopi, è che possono essere progettate in modo da accumularsi selettivamente in corrispondenza, ad esempio, di una lesione. Prendiamo una massa tumorale, per esempio, e localizziamo l'azione terapeutica e quindi minimizziamo i noti effetti collaterali associati alla chemioterapia e alla radio. Quindi questo, appunto, potrebbe non introdurre nuove terapie, ma semplicemente - e non è poco - migliorare il tenore di vita del paziente, soprattutto nella fase acuta della cura. In quest'immagine - un lavoro che abbiamo appena pubblicato - in cui abbiamo fatto questa ricerca, si vede che la regione - la parte in alto a sinistra, la parte A - la regione colorata è una zona della massa, insomma, del tumore, carcinoma mammario, in cui c'è un'elevata concentrazione di una certa proteina che è responsabile della crescita, della proliferazione di questo tumore; ecco, con un trattamento singolo fatto con queste nanoparticelle ingegnerizzate nei nostri laboratori, si vede che già dopo poche ore, e comunque, dopo una settimana, c'è un'azione nella quale la proteina viene degradata fino sostanzialmente a scomparire del tutto. La filosofia di fondo della nanomedicina è indicata negli obiettivi strategici lanciati nel 2005 negli Stati Uniti e, diciamo... potremmo dire così: possiamo immaginare che un giorno un medico sarà in grado di individuare e distruggere la primissima cellula tumorale che altrimenti causerebbe lo sviluppo di un cancro; oppure che una singola parte di una cellula danneggiata possa essere rimossa e sostituita con una macchina biologica miniaturizzata; o, infine, che pompe delle dimensioni molecolari possano essere impiantate nell'organismo per trasportare medicinali quando e dove esattamente richiesto con precisione molecolare. Ecco, un simile scenario oggi può sembrare incredibile, naturalmente, però rappresenta l'obiettivo un po' ambizioso ma a lungo termine dell'iniziativa dell'NIH, che dovrebbe, si ritiene, portare i primi effetti su alcuni tipi di terapie già nel 2015. A questo punto vorrei mostrarvi alcuni esempi delle potenzialità delle nanoparticelle. Ecco, una delle sfide attuali più rilevanti è rappresentata dalla messa a punto di agenti di contrasto bersaglio-specifici. Questo per cercare di ottimizzare la sensibilità delle apparecchiature diagnostiche oggi già in uso. Si è compreso, oggi, infatti, che il successo di una tecnica di immagine è la possibilità di individuare, di fotografare la patologia soprattutto nelle sue fasi iniziali e poi di tracciare la migrazione, ad esempio, delle cellule, monitorare la risposta a un trattamento chirurgico farmacologico. Ecco, tutto questo ha un rilievo fondamentale per intervenire con successo con una terapia. Questo è l'oggetto di un nostro progetto di ricerca, in collaborazione con l'Ospedale Sacco, che è stato finanziato dalla Fondazione Invernizzi e dalla Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia intitolato, appunto, Nanomedia, perché è focalizzato proprio sulla diagnosi precoce di varie tipologie di tumori, in particolare del carcinoma mammario. Semplificando un pochino - ed è l'oggetto di questo lucido - la radice del problema risiede in una questione di scala di misura. Cioè, si stima che l'intero corpo umano contenga in media circa 10^{14} cellule. Un clone maligno evolve da una singola cellula. Idealmente, quindi, sarebbe necessario poter individuare l'insorgenza di un tumore con una sensibilità della 10^{-14} cellule, che è una su 10^{14} , cioè, che è un valore inconcepibile. Tuttavia, è noto ormai che in moltissimi casi i tumori solidi seguono una cinetica tipicamente di sviluppo, si dice 'gompertziano', che è quella curva che voi vedete, in cui si vede un primo intervallo di crescita relativamente lento, fino a circa 100.000 cellule, oltre il quale si assiste a quello che è noto come *switch* angiogenico, in cui sostanzialmente si passa da una nutrizione del tumore per diffusione a una neovascolarizzazione, che è associata con un'improvvisa crescita della massa solida in maniera molto rapida, fino a circa un miliardo di cellule, il

quale, attenzione, rappresenta l'attuale limite di rilevazione con le tecniche diagnostiche per i tumori solidi. Successivamente, come vedete, si ha un ulteriore andamento più lento, fino a uno sviluppo alla 10^{12} cellule, che corrisponde grosso modo all'ampiezza del tumore quando si ha il decesso del paziente. Ecco, la remissione, in questo caso, cioè diciamo, potremmo dire l'incertezza sul numero di cellule maligne presenti nel paziente, varia tra zero e un miliardo, che è un valore assolutamente inaccettabile sia per il paziente che per il sistema sanitario. Cioè, noi non sappiamo niente di quello che succede prima di questo valore, né sappiamo niente quando riusciamo ad abbattere le dimensioni sotto quel valore. Pertanto, e questo è appunto l'oggetto della nanodiagnostica, la messa a punto di agenti di contrasto specifici ha precisamente lo scopo di abbattere questo limite di rilevazione idealmente al di sotto dello *switch* angiogenico, dove la probabilità di successo è ancora elevatissima. Vedete, lì si può vedere come gli agenti di contrasto sono in grado di individuare in maniera molto precisa la massa. Alcuni prodotti basati su nanoparticelle sono già disponibili sul mercato, come ad esempio, appunto, alcuni agenti di contrasto per la risonanza magnetica, ma anche dei vettori per il trasporto di agenti chemioterapici. Uno è la doxorubicina che è stata formulata mediante un sistema di trasporto liposomiale, cioè attraverso delle vescicole di dimensioni di alcuni nanometri, che ha già dimostrato di mantenere la stessa efficacia della doxo, ma riducendo enormemente gli effetti tossici a livello cardiaco. Oppure il paclitaxel o paclitaxèl, non so, perché Portolano mi diceva appunto che hanno appena rilevato proprio questo tipo di vettore, è stato legato a nanoparticelle di albumina e viene utilizzato per il trattamento del tumore metastatico al seno. E i risultati clinici sono estremamente incoraggianti. Ecco, la maggior parte di questi sistemi di trasporto costituiti da nanoparticelle sfrutta il cosiddetto effetto EPR, che sta per Enhanced Permeation and Retention, è un effetto che si basa sostanzialmente sulla presenza di irregolarità nei vasi sanguigni in corrispondenza del tumore in crescita. In pratica quello che succede è che il tumore, avendo bisogno di un elevato nutrimento, fa crescere molto rapidamente la vascolarizzazione e troppo rapidamente. Per cui rimangono delle cosiddette, fenestrazioni - cioè dei fori - nelle pareti vascolari, che non sono presenti nei tessuti sani. Di conseguenza sarebbe possibile, anzi, diciamo pure sufficiente, immaginare che le nostre nanoparticelle siano in grado di circolare liberamente a lungo nei vasi sanguigni per potersi accumulare per diffusione selettivamente in corrispondenza del tumore. Cioè, appunto, attraversando soltanto laddove esistono queste perforazioni, mentre invece i farmaci individuali possono andare a intaccare anche i tessuti sani. Sebbene la gamma di particelle disponibili si sia rapidamente estesa, si possono racchiudere in due tipologie principali: o particelle composte esclusivamente di materiale organico - in cui appunto il farmaco è incluso all'interno, nel nucleo della particella - oppure le particelle cosiddette ibride, in cui si ha una regione interna tipicamente metallica o di semiconduttori (naturalmente dei quali va verificata sempre la tossicità e l'impatto sulla salute) che ha anche il vantaggio di poter fungere da sorgente di un segnale fisico, e quindi di permettere anche un'attività diagnostica, oltre che di trasporto del farmaco. Ecco noi ci occupiamo soprattutto di questo secondo tipo: il nucleo può essere magnetico - dare un segnale magnetico - o ottico, mentre il farmaco generalmente viene legato in superficie oppure incluso all'interno del rivestimento. Il rivestimento è fondamentale perché ha due scopi fondamentalmente. Da un lato quello di permettere, appunto, la circolazione per lungo tempo di queste particelle, voi sapete che il sistema immunitario è progettato in modo da poter aggredire e distruggere il più rapidamente possibile qualunque particella che vada in circolo: un virus, per esempio. Allora il primo problema è quello di evadere l'azione del sistema immunitario, quindi, uno degli scopi con cui vengono rivestite queste particelle è proprio quello di ottenere questo risultato. Esistono dei polimeri che servono per questo, e vengono dette particelle Stealth, dal nome degli aerei utilizzati dagli Stati Uniti durante la guerra nei Balcani, che erano invisibili ai radar. E poi naturalmente anche

qui ho rappresentato degli anticorpi, molecole che hanno una selettività elevatissima verso un certo target cellulare, o molecolare. Ecco, un esempio di trasporto attivo di farmaci non antitumorale, al quale stiamo lavorando da sei mesi insieme anche al gruppo di una mia collega immunologa, è rappresentato da una nanoparticella superparamagnetica, delle dimensioni di dieci nanometri, che ha mostrato di poter traghettare un farmaco noto ma che fino adesso non si era mai stati capaci di raggiungere proprio quel bersaglio all'interno di un compartimento di cellule del sistema immunitario responsabili della risposta infiammatoria. Questo è in grado di modulare la proteina responsabile di questa risposta e adesso stiamo verificando appunto le potenzialità di questo vettore, proprio perché le potenzialità potrebbero essere molteplici, dall'inibizione del rigetto nei trapianti, ad esempio, al trattamento dell'artrite reumatoide, oppure all'azione chemo-preventiva su malattie infiammatorie intestinali e acute, come, ad esempio, la colite ulcerosa o il morbo di Crohn. Ecco, però, la cosa importante è che questo nucleo magnetico permette non solo di individuarle tramite la risonanza ma anche di guidarle, cioè dall'esterno noi potremmo essere in grado di indirizzare con un magnete le particelle esattamente dove vogliamo. E questo introduce un concetto estremamente innovativo, perché non solo le particelle vengono trasportate e raggiungono per riconoscimento molecolare, ma gli diciamo noi dove andare. Questo introduce un nuovo concetto. Questi agenti che hanno questa capacità sia diagnostica che terapeutica insieme vengono detti agenti teragnostici, appunto. E l'esempio principe sono proprio le nanoparticelle magnetiche. Nell'ultima diapositiva volevo mostrarvi un altro esempio di cosa si può fare con queste nanoparticelle magnetiche, che sono quelle di cui principalmente ci occupiamo, e questo è un esempio in realtà non fatto da noi, ma da un collega giapponese. In questo ratto, che vedete nella diapositiva (in alto a sinistra, è lo stesso a sinistra e a destra), sono stati trapiantati dieci milioni di cellule di glioma nella regione femorale sinistra. Dopo nove giorni lo stesso tumore è stato impiantato nella gamba destra, senza alcun contatto tra le due masse, cioè come due tumori uguali, ma indipendenti. Le nanoparticelle magnetiche sono state iniettate direttamente - per iniezione diretta, con un ago - soltanto nella massa tumorale sinistra, undici giorni dopo il trapianto. A intervalli di 24 ore sono stati effettuati tre trattamenti ipertermici, cioè, sostanzialmente si applica un campo magnetico alternato, questo induce un'agitazione magnetica sulle nanoparticelle, le quali si scaldano oltre i 45 gradi, temperatura alla quale le cellule tumorali cominciano a morire. Quindi, andando, si dice, in apoptosi, queste producono un'elevata concentrazione di una classe di proteine che vengono dette Heat Shock Proteins, che sono sostanzialmente degli adiuvanti, cioè sono delle molecole che attivano il sistema immunitario a riconoscere la sorgente da cui provengono. Quindi, cosa succede? Cos'è successo? Che dopo 28 giorni entrambe le masse tumorali erano completamente scomparse. Perché? Perché il calore aveva distrutto le cellule tumorali sulla gamba sinistra dove erano state impiantate le particelle, ma, una volta prodotte queste Heat Shock Proteins, queste sono andate ad attivare le cellule del sistema immunitario, che sono andate in giro per tutto l'organismo a cercare tracce delle stesse cellule originanti, distruggendole, fagocitandole e quindi eliminandole. Questo potrebbe introdurre un nuovo metodo per andare a scovare le metastasi difficilmente individuabili di un certo tipo di tumore. Quindi, per concludere, volevo solo dare qualche numero delle prospettive delle nanotecnologie oggi. Queste rientrano negli obiettivi di sviluppo di tutti i maggiori Paesi industrializzati. Si valuta che il mercato mondiale dei mercati nanostrutturati, includendo anche il settore energetico, optoelettronico, tessile e delle telecomunicazioni, sarà nel 2015 di circa mille miliardi di dollari e per rendere più efficace il loro impegno molti Paesi, soprattutto gli Stati Uniti, ma anche la Cina, Taiwan, Israele, hanno sviluppato delle iniziative di alcuni miliardi di dollari per lo sviluppo, appunto, anche delle applicazioni, in particolare sulla medicina. Rimane naturalmente completamente aperta la questione della tossicità: queste tecnologie dovranno essere

verificate. E anche, diciamo, in Paesi tradizionalmente industriali come il Giappone o anche in molti Paesi europei sono state create agenzie nazionali ad hoc, spesso con la partecipazione di privati, e vanno costituendosi poli tecnologici partecipati da Università e centri di ricerca. La Regione Lombardia, appunto, ha avviato un programma a medio termine seguendo la stessa filosofia, il Centro Europeo di Nanomedicina, che va ad allinearsi con le principali iniziative a livello europeo. Personalmente, spero di non avervi annoiato, ma credo che nei prossimi anni il prefisso "nano" ci diventerà sempre più familiare. Grazie.

CARLO LUCCHINA:

Ecco, fermo restando l'uso del prefisso alla situazione contingente, per evitare fraintesi, che già sono costati lacrime e sangue da qualche parte del Paese, quindi, diciamo che ... due brevi parole, due brevi commenti per la conclusione. Beh, da una parte, diciamo, la situazione è buona. La ricerca continua. C'è sempre qualcosa di nuovo. C'è sempre non solo un interesse, un business, come abbiamo detto, ma la voglia, la pazienza, il coraggio, l'entusiasmo di andare avanti nella ricerca. La cosa, invece, ancora da migliorare è che su questa benedetta ricerca gli adempimenti, i passaggi, gli aspetti burocratici, spesso e volentieri anche inutili, continuano ad esserci in un modo numeroso. Secondo me, se in questo Paese dovessimo finalmente affrontare in modo serio il discorso della burocratizzazione - magari cominciassimo dalle cose importanti - probabilmente avremmo anche un effetto indotto sicuramente notevole. Un ultimo appunto, approfittando della presenza vista ieri sera in sala di numerosi rappresentanti delle industrie farmaceutiche. Ritorno a un mio vecchio pallino: siamo ormai su una ricerca farmacologica e di nuova tecnologia estremamente avanzata. Non dimentichiamo però alcuni punti fondamentali di ricerca e, per fare un esempio recentissimo, quello dell'infermiera del Gemelli ammalata di tubercolosi, perché questa è la dimostrazione che in un Paese come l'Italia, dove abbiamo detto fino all'altro giorno che noi il problema della tubercolosi l'abbiamo risolto, adesso stanno arrivando ceppi diversi della tubercolosi che non conoscevamo, che sono quelli dell'Est, che sono quelli dell'Africa subsahariana, eccetera, che sono veicoli, come voi sapete, estremamente pericolosi, che rischiano di trovarci impreparati. Su questo, secondo me, sia il Sistema Sanitario, sia l'Industria Farmaceutica, sia la Ricerca in generale dovrebbero stare molto attenti. Grazie a tutti.