

SENATO DELLA REPUBBLICA

— XII LEGISLATURA —

N. 385

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori **SIGNORELLI, MARTELLI, MONTELEONE**
e **XIUMÈ**

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 9 GIUGNO 1994

Proroga del programma cooperativo Italia-USA
nella terapia dei tumori

ONOREVOLI SENATORI. - Ripresentiamo questo disegno di legge, che fu già esaminato e licenziato dalla XII Commissione del Senato in sede deliberante durante la XI legislatura (atto Senato n. 552, poi atto Camera n. 3640), ma non giunse all'approvazione definitiva causa l'anticipato scioglimento delle Camere. Il programma Italia-USA sulla terapia dei tumori, di cui all'articolo 5 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, varato per il quinquennio 1987-1991, ha promosso lo sviluppo di terapie innovative dei tumori maligni in fase avanzata, metastatizzati e refrattari ai trattamenti convenzionali, attraverso ricerche cliniche e di base.

Il programma è coordinato dall'Istituto superiore di sanità, in base agli orientamenti espressi da una Commissione nazionale consultiva nominata e presieduta dal Ministro della sanità. Al programma hanno partecipato i più qualificati istituti oncologici nazionali, universitari e non, in stretta collaborazione con il polo-guida della ricerca anti-tumorale negli Stati Uniti (*National Cancer Institute*, NIH, Bethesda).

In previsione dello sviluppo crescente di queste ricerche, ed in considerazione del loro prevedibile impatto scientifico-clinico, l'Istituto superiore di sanità propone il prosieguo del programma «Terapia dei tumori» per il quinquennio 1993-1997, secondo uno schema operativo già sperimentato con successo nell'ambito del programma 1987-1991.

Il programma è nato negli Stati Uniti presso l'NIH ad opera di Rosenberg e collaboratori, nei primi anni '80. L'impostazione originaria prevedeva l'impiego in terapia clinica di una citochina (interleucina 2, IL-2) secondo i concetti di immu-

noterapia e immunostimolazione già storicamente perseguiti a cominciare dall'impiego del BCG (bacillo di Calmette-Guerin) o dei diversi estratti timici.

Rispetto alle precedenti esperienze tuttavia questo programma si è sviluppato su direttrici e risultati ben più rilevanti, sia sul piano scientifico che clinico.

Innanzitutto in questo caso non si utilizzano preparati «grezzi» ma una molecola specifica, la IL-2, e altre citochine tutte ben caratterizzate dal punto di vista biochimico e molecolare, che possono essere ottenute pure ed in grandi quantità con le tecnologie del DNA ricombinante.

Di tali sostanze sono noti i meccanismi di azione e le modalità di attivazione a livello di sottopopolazioni linfocitarie che svolgono specifiche attività litiche contro le cellule tumorali.

Tali molecole possono essere impiegate sia direttamente *in vivo* sul paziente, sia *in vitro* per potenziare l'attività dei linfociti citotossici prelevati al paziente stesso e successivamente reinfusi.

Dopo i primi insuccessi all'inizio degli anni '80, questo tipo di terapia ha determinato in certi tipi di tumore una remissione totale della malattia o una regressione dei sintomi o in ogni caso un prolungamento della sopravvivenza in pazienti ormai allo stadio terminale che non rispondevano più a qualsiasi tipo di trattamento convenzionale (chirurgico, radiante, chemioterapico).

I progressi ottenuti in termini di risultati clinici sono stati possibili in quanto il programma prevede non solo *trials* clinici, ma soprattutto una loro costante verifica e messa a punto attraverso una avanzata ricerca di base.

Per la sola parte italiana, in fase di prima attuazione del programma, tali ricerche hanno già fornito risultati di elevato rilievo

XII LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

internazionale sul piano scientifico e di grande interesse clinico per la comunità sanitaria nazionale. Basterà ricordare gli studi fondamentali sulla caratterizzazione delle cellule NK da parte dell'Istituto dei tumori di Genova e la messa a punto di una procedura per la purificazione completa dei progenitori e delle cellule staminali emopoietiche presso l'Istituto superiore di sanità. Sul piano clinico, diversi centri di ricerche cliniche hanno segnalato risultati incoraggianti mediante l'utilizzo di IL-2, in associazione a cellule antitumorali (LAK o TIL) o a chemioterapia antitumorale, in tumori solidi metastatizzati (ad esempio, melanoma e carcinoma renale) e anche in leucemie acute.

Onorevoli Senatori, questo programma di ricerca sulla terapia dei tumori, oltre ad avere fornito precise risposte cliniche, ha anche aperto nuove prospettive, indicando le direttrici operative che potrebbero fornire ulteriori e più mirate possibilità terapeutiche attraverso:

1) potenziamento dei protocolli di immunoterapia adottiva, selezione *in vitro* di sottopopolazioni linfocitarie, impiego di anticorpi monoclonali bifunzionali per legare cellule effettrici e bersagli;

2) identificazione di risposte di induzione di citochine secondarie e meccanismi di traduzione del segnale;

3) protezione emopoietica e linfopoietica in corso di terapia antitumorale attraverso l'impiego di fattori di crescita o la somministrazione di progenitori emopoietici purificati dal sangue periferico dello stesso paziente secondo la metodologia messa a punto presso l'Istituto superiore di sanità;

4) applicazioni di ingegneria genetica, inserendo nelle stesse cellule del sistema immunitario già impiegate in questa prima parte del programma i geni che conferiscono resistenza ai farmaci antitumorali o che producono specifiche citochine a specifica attività antineoplastica;

5) prospettive di terapia molecolare delle neoplasie attraverso una terapia *in vivo* mediante prodotti biotecnologici (ad es. oligonucleotidi antisense) diretti contro

le specifiche molecole attivate nelle cellule neoplastiche.

I punti sovraesposti rappresentano nel loro complesso le espressioni scientifiche e cliniche attualmente più avanzate a livello mondiale.

In campo internazionale dallo sviluppo di queste nuove linee di ricerca sono attesi importanti e significativi risultati a livello terapeutico, soprattutto nei tumori solidi, in termini di frequenza di remissioni complete e della relativa durata.

Le diverse tematiche, sia dal punto di vista clinico che della ricerca di base possono essere sviluppate e sperimentate direttamente nel nostro Paese, in sinergia con programmi complementari sviluppati congiuntamente con il massimo organo di ricerca biomedica statunitense (NIH).

Il programma in oggetto completa, si integra e sostiene il nuovo progetto finalizzato «Applicazioni cliniche della ricerca oncologica» varato dal Consiglio nazionale delle ricerche.

A parte la legge speciale per la lotta contro l'AIDS questo rappresenta l'unico programma di ricerca biomedica direttamente gestito dal Ministero della sanità.

Si fa presente che sia la legge di riforma sanitaria n. 833 del 1978 che le diverse proposte di piano sanitario nazionale e di riforma delle unità sanitarie locali presentate negli ultimi anni prevedevano e prevedono l'attuazione di specifici programmi di ricerca biomedica, ed in particolare nel settore oncologico, sia come momento di avanzamento delle conoscenze che al fine del miglioramento delle prestazioni sanitarie e terapeutiche fornite dal Servizio sanitario nazionale.

Inoltre, di fronte alla inderogabile esigenza del problema della formazione e dell'aggiornamento del personale, occorre ricordare come, a livello di istruzione superiore, non siano assolutamente sufficienti specifici corsi, ma occorra invece una partecipazione diretta ed attiva delle diverse figure specialistiche coinvolte.

Il programma in oggetto nei suoi particolari aspetti è, soprattutto in questa seconda esperienza, in grado di coinvolgere sui

XII LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

diversi livelli di responsabilità un elevato numero di specialisti e una consistente parte delle strutture ospedaliere operanti su tutto il territorio nazionale senza produrre significativi aumenti di costi.

Si verrebbe così finalmente a perfezionare in un unico progetto anche il problema del trasferimento dei risultati della ricerca alle strutture sanitarie del Paese.

Oltre al primario valore scientifico, questo programma viene a costituire quindi un momento di preziosa esperienza per una prossima e doverosa estensione di questi modelli anche ad altri settori della medicina.

Come già detto, è prevedibile che il prosieguo del programma «Terapia dei tumori» consentirà alla ricerca italiana di fornire un contributo significativo allo sviluppo delle bioterapie antineoplastiche, e ad un progresso sostanziale nella terapia dei tumori maligni.

Il disegno di legge propone quindi il finanziamento del programma «Terapia dei tumori» per il quinquennio 1993-1997, secondo uno schema operativo che ricalchi quello già sperimentato con successo nell'ambito del programma 1987-1991, e con il seguente fabbisogno finanziario:

1994: 4 miliardi;

1995: 4 miliardi;

1996: 4 miliardi.

L'entità dello stanziamento e le modalità della copertura finanziaria sono quelle indicate dalla Commissione sanità del Senato nella XI legislatura; il disegno di legge originario prevedeva infatti uno stanziamento quinquennale, a carico del capitolo 8221 dello stato di previsione del Ministero della sanità. Si ricorda, a questo proposito, che per il 1992, lo stanziamento del capitolo 8221 dello stato di previsione del Ministero della sanità, relativo alla

ricerca scientifica svolta dall'Istituto superiore di sanità, era stato aumentato di lire 4 miliardi da destinare (come risulta espressamente dalla nota apposta al disegno di legge n. 2944, relativo allo stato di previsione della spesa del Ministero della sanità per l'anno 1992) proprio al programma di cooperazione scientifica di che trattasi.

Il Comitato amministrativo dell'Istituto superiore di sanità ha già dato pratica attuazione, per il 1992, a tale ricerca sulle neoplasie, destinando proprio 4 miliardi al progetto di cooperazione di cui si chiede la prosecuzione.

La previsione dell'articolo unico richiama in vigore quelle parti dell'articolo 5 del decreto-legge n. 443 del 1987, convertito dalla legge n. 531 del 1987, che, occupandosi delle forme, dei modi e dei procedimenti di gestione dei fondi del programma tumori, hanno dato fino ad oggi risultati più che soddisfacenti dal punto di vista della rapidità ed ottimizzazione della spesa.

In particolare il comma 3 dell'articolo 5 conferma l'affidamento al Ministero della sanità del coordinamento del programma, coinvolgendo altresì tutti quegli istituti scientifici italiani e statunitensi che fino ad ora hanno partecipato al programma medesimo.

Il comma 4 dello stesso articolo ribadisce che a carico dei fondi del programma gravano tutte le spese comunque necessarie per l'attuazione dello stesso.

Il comma 11, infine, ribadisce la possibilità per l'Istituto superiore di sanità, centro primario di riferimento in materia, di trasferire, su autorizzazione del Ministro della sanità, ad altri enti ed istituti che collaborano alle ricerche, fondi destinati allo svolgimento di specifiche tematiche. Tali enti sono comunque tenuti a rendere il conto dei fondi gestiti.

DISEGNO DI LEGGE

Art. 1.

1. È prorogato, per il triennio 1994-1996, il programma cooperativo italo-americano sulla terapia dei tumori di cui al decreto-legge 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531.

2. Per il periodo di cui al comma 1 restano confermate le disposizioni di cui ai commi 3, 4 e 11 dell'articolo 5 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531.

3. All'onere finanziario derivante dall'attuazione del programma, pari a lire 4 miliardi per ciascuno degli anni 1994, 1995 e 1996, si provvede mediante corrispondente riduzione dello stanziamento iscritto, ai fini del bilancio triennale 1994-1996, al capitolo 6856 dello stato di previsione della spesa del Ministero del tesoro, all'uopo utilizzando l'accantonamento relativo al Ministero del tesoro.

4. Il Ministro del tesoro è autorizzato ad apportare con propri decreti le occorrenti variazioni di bilancio.