

Quaderni

della SIF

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO II n. 8 - Dicembre 2006

Riconosciuto con D.M. del MURST del 02/01/1996 - Iscritta Prefettura di Milano n. 467 pag. 722 vol. 2°

2006: un anno pieno di eventi

(Flavia Franconi)

Il numero del giornale inizia con un forum sull'innovazione dei farmaci, l'idea è originata in seguito alla pubblicazione di due articoli (Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, Martini N, Rossi P, Silvani MC, Vaccheri A, Montanaro N. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br J Clin Pharmacol* 2006 62: 610-6; Caprino L, Russo P. Developing a Paradigm of Drug Innovation: an Evaluation Algorithm Drug Discovery Today. 2006 11: 999-1006) di autori italiani su importanti riviste internazionali. Quindi, insieme all'opinione degli autori, vi presentiamo le argomentazioni di rappresentanti dell'industria, il Dr. Giuseppe Recchia, la Dr. ssa Francesca Patarnello e il Dr. Massimo Iacobelli, e quella del nostro collega Prof. Emilio Perucca che evidenzia, in maniera egregia, il ruolo del farmacologo come figura di riferimento della cultura farmacologica.

Nella certezza, dunque, di aver realizzato una cosa importante e rilevante per soddisfare le richieste dei nostri lettori, desidero ringraziarli per l'eccellente lavoro svolto.

Segue poi, un elaborato approfondito e molto chiaro del Prof. Giancarlo Pepeu sulla Carta Europea dei Ricercatori e sul codice di

condotta per l'assunzione dei ricercatori emanato dalla Commissione Europea (lo potete trovare nella sua forma estesa nel sito www.europa.eu.int/eracareers/europeancharter).

Subito dopo viene affrontato un hot topic della ricerca ed esattamente quello riguardante le cellule staminali e la rigenerazione cardiaca.

Il Prof. Carlo Ventura del Laboratorio di Biologia Molecolare e Bioingegneria delle Cellule Staminali, Istituto Nazionale di Biostrutture e Biosistemi - Istituto di Cardiologia, Ospedale S. Orsola - Malpighi, Università di Bologna lo tratta con tutto l'entusiasmo e la capacità critica di un ricercatore che a questo tema ha dedicato molto.

E siamo infine arrivati a parlare del Progetto Società Italiana di Farmacologia-Società Italiana Medicina Generale: Cessazione del Fumo, che è stato, illustrato in maniera puntuale e dettagliata, dalla Prof.ssa Romualdi.

Un ringraziamento particolare va alla Dr. Mariadelaide Franchi che scrive in rappresentanza della Associazione Italiana Pazienti BPCO Onlus, e qui ci piace ricordare che è la prima volta che un'associazione di pazienti trova spazio sul nostro giornale.

Continua a pag. 2

2006: un anno pieno di eventi

(F. Franconi)	pag 1
Forum Innovazione	pag 2
a) Farmaci, EMEA e innovazione terapeutica (D. Motola, F. De Ponti, N. Montanaro)	pag 2
b) Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm (L. Caprino e P. Russo)	pag 6
c) Innovazione nella terapia farmacologica: considerazioni su un concetto strategico (M. Iacobelli)	pag 8
d) La valutazione del valore della innovazione nella tecnologia sanitaria (G. Recchia e F. Patarnello)	pag 10
e) Riflessioni sul valore aggiunto dei nuovi farmaci introdotti in commercio: in quale misura rappresentano un reale progresso terapeutico? (E. Perucca)	pag 14
Commento della carta europea dei ricercatori e del codice di condotta per l'assunzione dei ricercatori della commissione europea. (G. Pepeu)	pag 17
Cellule staminali e rigenerazione cardiaca (C. Ventura)	pag 20
Progetto SIF-SIMG Cessazione del fumo	
a) Progetto cessazione del fumo (P. Romualdi)	pag 22
b) La qualità dell'aria indoor and outdoor: le implicazioni per il fumo di tabacco. (G. Invernizzi, A. Ruprecht, G. Bettoncelli, R. Boffi)	pag 23
c) Dissuefazione e pazienti. Il ruolo delle associazioni (M. Franchi)	pag 26
Farmaci e Paziente Anziano a Firenze (P. Geppetti, G. Masotti, R. Padrini, GP Velo)	pag 27
Gli Alberi di Golgi (M. Memo)	pag 27
Notizie dalla Fondazione DEI ONLUS (P. Geppetti, A. Mugelli)	pag 28
Farmacologia e scienze affini X° seminario per i dottorandi: premi "Dalla Letteratura", una nuova rubrica di informazione sui farmaci (M. R. Luppino)	pag 30
Per le ricercatrici (GU. Berti)	pag 31
Pharmacological Research	pag 32

Il Dr. Invernizzi e collaboratori sapientemente evidenziano cosa fa il fumo sull'aria.

E poi alcune attività promosse dalla SIF e dai suoi aderenti vedi Farmaci e Paziente Anziano a Firenze dove i Proff. Geppetti, Masotti, Padrini e Velo illustrano il convegno di Firenze sulla terapia dei pazienti anziani. Per non parlare di "Gli Alberi di Golgi" del Prof. Memo. Mi dispiace poi che in questo numero non sia stato possibile descrivere altre iniziative della SIF che certamente saranno pubblicate prossimamente.

Inoltre, sicura di interpretare il pensiero di tutti, desidero congratularmi con la Dr.ssa Laura Ferro, per essere stata inserita tra le "women to watch" dalla Wall Street Journal per i successi ottenuti dalla sua azienda a livello mondiale.

Questo è anche l'ultimo numero del 2006, un anno pieno di eventi per il nostro giornale, che ha notevolmente aumentato la propria diffusione raggiungendo un gran numero di lettori intervenendo anche su tematiche importanti per la vita del paese.

E' evidente che tutto questo non sarebbe potuto accadere senza il contributo di molte persone, ed è proprio per questo che desidero ringraziare tutti coloro che hanno attivamente collaborato alla sua stesura sia con scritti che con idee e suggerimenti.

Ovviamente, voglio fare un ringraziamento particolare al Presidente della SIF (Giovanni Biggio), al Presidente Eletto (Achille Caputi) ed ai membri del Consiglio Direttivo tutto.

Desidero, anche, ringraziare la nostra Ida Ceserani che si prodiga da sempre in maniera esemplare perché ogni cosa venga svolta nel migliore dei modi e con i più concreti risultati.

Ed ora non mi rimane altro che augurare a tutti un felice anno nuovo. ■

"FORUM I

Farmaci, EMEA

(Domenico M

L'innovazione in farmacoterapia è tema molto attuale e fonte di numerosi dibattiti per quanti, a vario titolo, s'interessano di farmaci: agenzie regolatorie, aziende produttrici, operatori sanitari, ricercatori, pazienti e cittadini. In particolare, le agenzie regolatorie e i "policy-makers", essendo chiamati a decidere come meglio allocare le risorse economiche disponibili, sono tra i soggetti maggiormente interessati.

Va tuttavia riconosciuto il fatto che il termine "innovativo" viene da taluni attribuito a qualunque nuovo farmaco si affacci al mercato.

Ciò determina, da un lato, eccessi di ottimismo da parte di chi confida nell'avvento di nuove terapie e, dall'altro, rende arduo distinguere quali farmaci rappresentino reali innovazioni terapeutiche. Una prima definizione su che cosa debba intendersi per vera innovazione terapeutica è scaturita da un incontro promosso dall'*International Society of Drug Bulletins* (ISDB) (1) nel 2001, in cui si è stabilito che il termine innovazione può avere tre diversi significati.

L'accezione commerciale, secondo cui è innovazione ogni nuova sostanza, nuova indicazione, nuova formulazione e nuovo metodo di trattamento di recente commercializzazione, indipendentemente dal fatto che rappre-

senti un reale progresso terapeutico o si tratti di un "me-too drug"; l'accezione tecnologica, che si applica ad ogni innovazione industriale, come l'impiego di biotecnologie o l'introduzione di nuovi metodi di rilascio del principio attivo (cerotti, spray, ecc.), o la selezione di un isomero o di un metabolita; infine, l'accezione di reale novità terapeutica, secondo cui un nuovo trattamento è innovativo quando offre al paziente benefici maggiori rispetto alle opzioni fino a quel momento disponibili.

Nell'intento di definire un modello di riferimento, abbiamo cercato di individuare parametri condivisibili attraverso cui determinare il grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci.

Per mettere alla prova il modello, lo abbiamo applicato ai farmaci approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel suo primo decennio di attività (dal 1995 al luglio 2004).

Tale insieme di farmaci ci è sembrato il più adatto, in quanto il Regolamento Comunitario 2309/93, (poi modificato con il 726/2004) prevedeva, nel periodo considerato, che tutti i farmaci di origine biotecnologica (ad esempio, anticorpi monoclonali) dovessero ottenere obbligatoriamente l'autorizzazione

Centralizzata (dall'EMA); al tempo stesso, tale procedura era

INNOVAZIONE”

LA ed Innovazione Terapeutica

(Cotola, Fabrizio De Ponti, Nicola Montanaro)

facoltativa per tutti gli altri farmaci ritenuti innovativi dalla Ditta proponente. L'obiettivo della nostra analisi è stato quello di confrontare il tasso di innovazione terapeutica riscontrabile nei prodotti presentati all'EMA come potenzialmente innovativi (cioè quelli non biotecnologici) rispetto a quelli biotecnologici, tra i quali era da attendersi un tasso di innovazione decisamente più basso, a causa dell'effetto di "diluizione" dei prodotti biotecnologici simili agli esistenti [per tutti i dettagli della ricerca si vedano i nostri articoli pubblicati sui numeri del *British Journal of Clinical Pharmacology* di aprile 2005 (2) e novembre 2006 (3)].

Il modello da noi proposto si basa essenzialmente su 3 elemen-

ti (Figura 1) la gravità della malattia bersaglio, 2) la presenza o meno di trattamenti già disponibili, 3) l'entità del beneficio terapeutico.

Per quanto riguarda la gravità della malattia bersaglio, sono state individuate tre classi, in ordine decrescente di importanza:

(A) farmaci per il trattamento di malattie gravi, definendo grave una malattia che causa la morte, provoca ospedalizzazione, mette in pericolo di vita o crea inabilità permanente (ad es., neoplasie, morbo di Parkinson, AIDS, ecc.);

(B) farmaci per il trattamento di fattori di rischio per malattie gravi (ad es., ipertensione, obesità e osteoporosi);

(C) farmaci per il trattamento

di malattie non gravi (ad es., rinite allergica).

Anche per quanto riguarda la disponibilità di trattamenti preesistenti, sono individuati tre livelli in ordine decrescente di importanza:

(A) farmaci per il trattamento di patologie finora prive di adeguato trattamento (è il caso di molti farmaci orfani per il trattamento di malattie rare);

(B) farmaci destinati al trattamento di malattie in cui sottogruppi di pazienti sono resistenti o non responsivi alle terapie di prima linea (è il caso dei farmaci anti-HIV o di alcuni antitumorali);

Continua a pag. 4

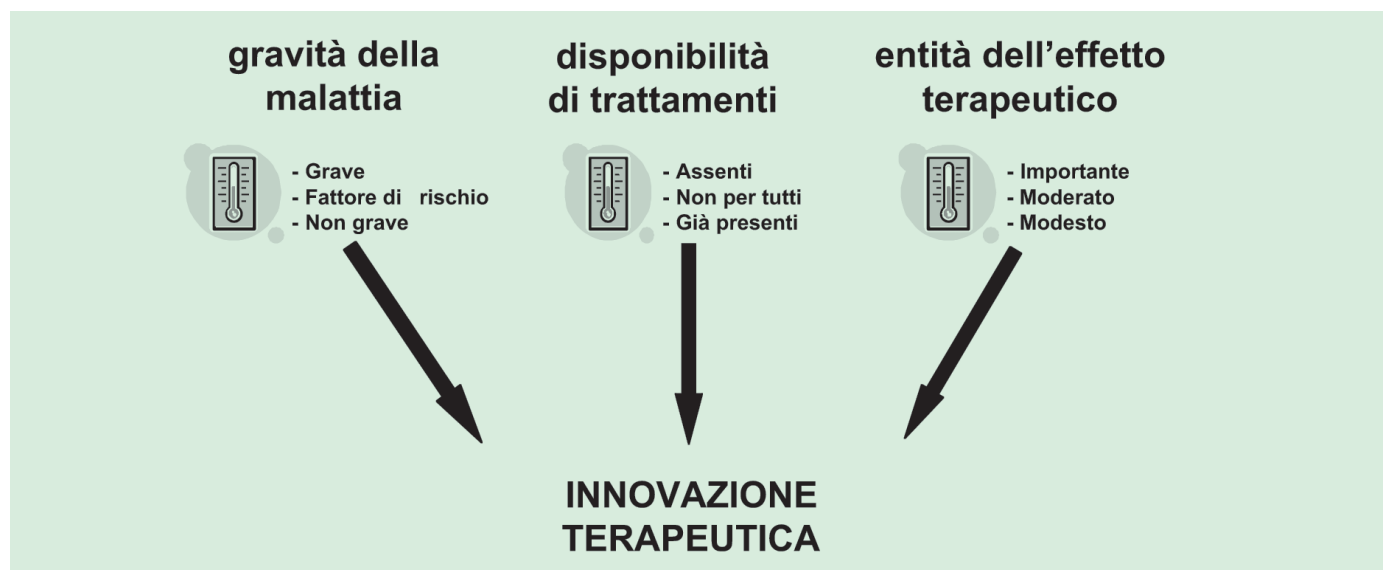


Figura 1: Elementi da considerare per stabilire il grado di innovazione terapeutica

(C) farmaci per il trattamento di malattie già adeguatamente trattate (anti-ipertensivi, antidiabetici).

Per assicurare un riconoscimento ai nuovi farmaci destinati al trattamento di malattie già adeguatamente trattate ma che potessero presentare vantaggi rispetto alle terapie già esistenti, il punteggio C è stato ulteriormente suddiviso in tre sottogruppi, anch'essi in ordine decrescente di importanza:

(C1) farmaci più efficaci o sicuri o con migliore profilo farmacocinetico rispetto a quelli esistenti;

(C2) semplice innovazione farmacologica: ad esempio, farmaci con un nuovo meccanismo d'azione ma con un ruolo in terapia sovrapponibile a quelli esistenti;

(C3) semplice innovazione tecnologica: ad esempio, nuove entità chimiche o prodotti ottenuti per via biotecnologica ma con un ruolo in terapia sovrapponibile a quelli esistenti.

Per quanto riguarda l'entità

dell'effetto terapeutico, sono stati utilizzati i punteggi seguenti:

(A) benefici importanti su un end-point clinico (riduzione della mortalità e della morbilità) o su un end-point surrogato validato;

(B) beneficio parziale sulla malattia (end-point clinico o surrogato validato) o evidenze limitate di un beneficio maggiore (risultati non conclusivi);

(C) beneficio minore o temporaneo su alcuni aspetti della malattia (ad esempio, sollievo sintomatico parziale in una malattia grave).

Dalla combinazione dei punteggi relativi alla disponibilità di trattamenti preesistenti e all'entità dell'effetto terapeutico deriva il grado di innovazione terapeutica (anch'esso suddiviso in innovazione terapeutica importante, moderata e modesta) o innovazione farmacologica o tecnologica (Figura 2).

Va sottolineato che il proporre un farmaco per una malattia grave non è di per sé sufficiente per definire il grado di innovazione: è soprattutto importante che questo nuovo farmaco produca

su tale malattia un beneficio sostanziale.

Per contro, come si desume dalla figura 2, anche un farmaco per una malattia non grave, se riguarda patologie prive di terapia, e garantisce un buon livello di efficacia è da considerare a pieno titolo un'innovazione terapeutica.

Nel periodo in studio, l'EMEA ha approvato 277 specialità medicinali, corrispondenti a 209 principi attivi, inclusi diagnostici e vaccini.

L'analisi è stata condotta sui soli agenti terapeutici propriamente detti (il 90% di tutte le autorizzazioni) corrispondenti a 176 principi attivi, di cui 60 ottenuti attraverso tecniche biotecnologiche. In base al I livello della classificazione ATC (anatomica, terapeutica e chimica), la maggior parte dei prodotti (Figura 3) appartiene ai gruppi ATC J (antimicrobici generali per uso sistemico), L (antineoplastici ed immunomodulatori), A (apparato gastrointestinale e metabolismo) e B (sangue ed organi emopoietici). I prodotti di derivazione bio-

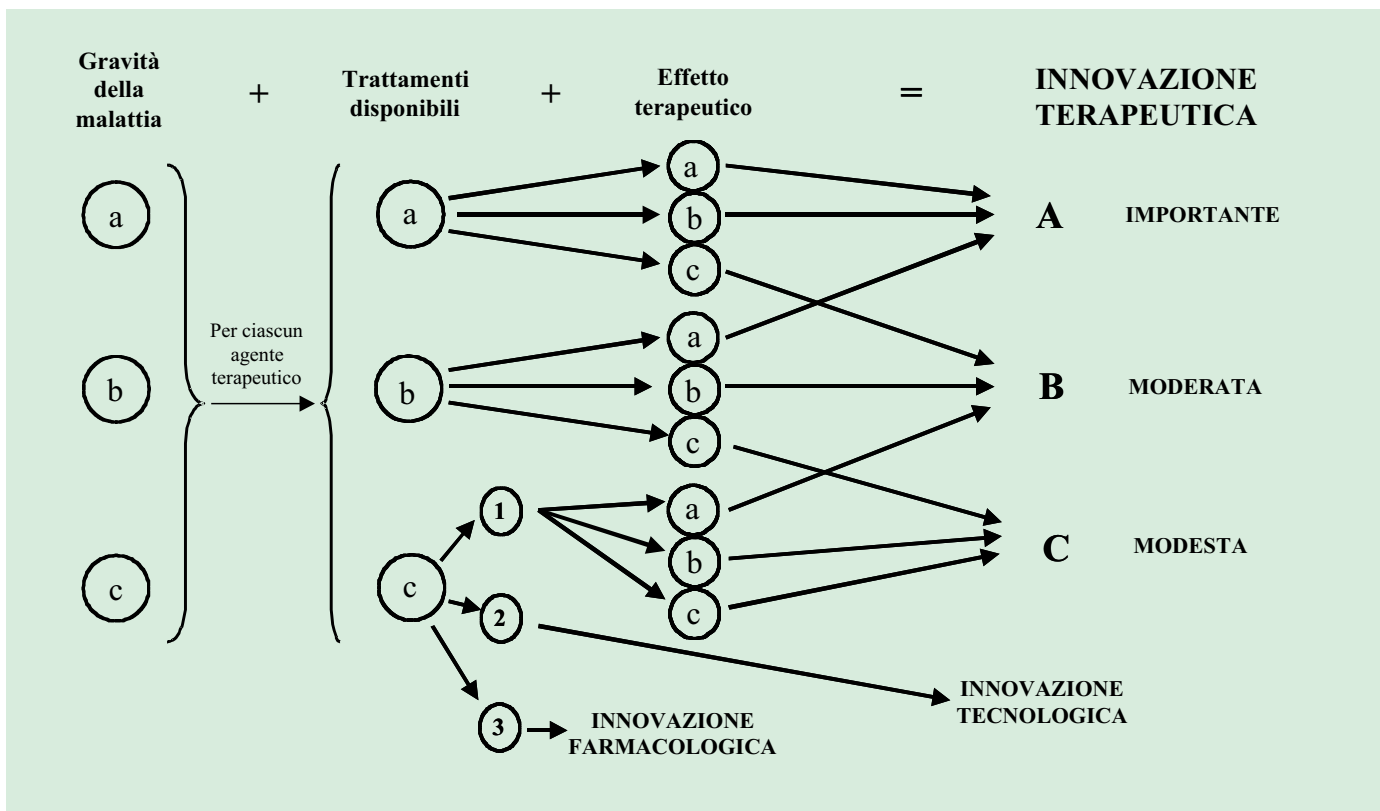


Figura 2: Algoritmo per l'attribuzione del grado di innovazione (adattato da BJCP 2006; 62: 610-16)

tecnologica prevalgono nei gruppi A, B ed L mentre sono pressoché assenti nei gruppi C, N ed R.

Nel decennio considerato, non è stato autorizzato nessun principio attivo appartenente al gruppo P (antiparassitari, insetticidi e repellenti), il gruppo delle cosiddette malattie neglette.

In generale, il 28% degli agenti terapeutici ha ottenuto, in base al nostro modello, la qualifica di innovazione terapeutica importante (A), mentre più della metà dei principi attivi è risultato innovazione farmacologica o tecnologica.

Il grado di innovazione terapeutica importante è stato essenzialmente simile tra i prodotti biotecnologici (25%) e non-biotecnologici (29%).

Pertanto, la supposta maggiore innovatività dei prodotti di sintesi chimica rispetto ai biotecnologici (affetti da un "effetto di dilui-

zione", in quanto obbligati a seguire la procedura centralizzata anche se già noti) non è stata confermata dalla nostra analisi.

Un potenziale limite del nostro modello è rappresentato dal fatto che la valutazione del grado di innovazione di un nuovo farmaco si basa prevalentemente su dati di efficacia e sicurezza disponibili al momento della prima autorizzazione.

I dati di efficacia derivano in larga misura da studi di superiorità vs placebo (quando esiste un comparator attivo), o da studi di non inferiorità vs controllo attivo e, altro elemento non trascurabile, dal ricorso a end-point surrogati anche se validati.

Altro problema riguarda i dati di sicurezza, che per limiti intrinseci, non possono essere esaustivi prima dell'immissione in commercio del nuovo farmaco.

Va tuttavia sottolineata la possibilità di modificare nel tempo (in positivo o in negativo) il punteggio di innovatività attribuito ad un farmaco in base alle crescenti evidenze sul suo rapporto beneficio/rischio.

In conclusione, meno di un terzo dei prodotti presentati come innovativi dalle Ditte produttrici rientra nella definizione di innovazione terapeutica importante, mentre più della metà dei farmaci approvati dall'EMA nel primo decennio di attività ricade tra le innovazioni farmacologiche e tecnologiche.

Queste ultime non possono essere considerate come innovazioni terapeutiche reali, ma solo come "innovazioni terapeutiche potenziali", che saranno accolte come vera innovazione terapeutica quando saranno fornite evidenze di vantaggi terapeutici aggiuntivi rispetto ai trattamenti

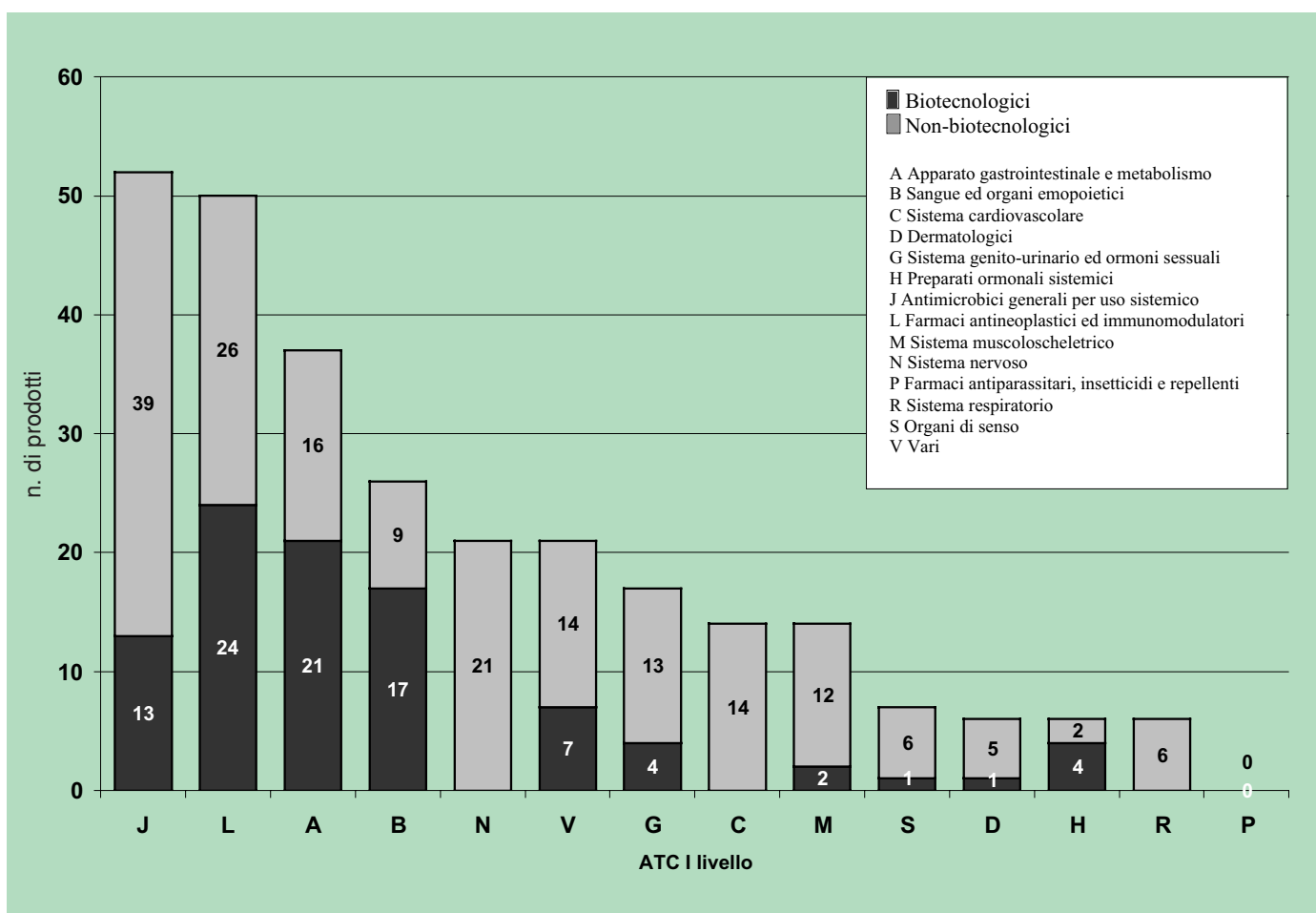


Figura 3: Distribuzione dei prodotti approvati dall'EMA secondo la classificazione ATC I livello e la derivazione biotecnologica o non-biotecnologica (adattato da BJCP 2006;62:610-16)

già disponibili, in virtù del nuovo e diverso meccanismo d'azione (per esempio, maggiore specificità sul bersaglio con minori effetti collaterali), o quando un nuovo metodo di produzione dimostrerà di offrire una maggiore sicurezza o a un nuovo sistema di rilascio corrisponderà la dimostrazione di una migliore *compliance*.

Il metodo da noi proposto nei due succitati articoli, è stato presentato alla Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco che ne potrà fare uno strumento utilizzabile per classificare, ai fini dell'assegnazione alla fascia di rimborsabilità e della contrattazione del prezzo,

i farmaci che si apprestano ad entrare in commercio in Italia, valorizzando quelli che rappresentano una reale innovazione terapeutica.

La piena condivisione di un metodo per l'attribuzione del grado di innovazione dei nuovi farmaci non può non tenere conto della controparte più interessata a questo argomento, cioè l'industria farmaceutica.

A questo scopo, sul nostro modello di graduazione dell'innovazione è in atto un produttivo confronto tra noi, come esperti AIFA, ed esperti Farindustria.

È auspicabile che tale confronto porti ad una piattaforma condivisa.

Bibliografia

1. International Society of Drugs Bulletins declaration 2001: <http://www.isdbweb.org/>.
2. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol.* 2005, 59: 475-8.
3. Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, Martini N, Rossi P, Silvani MC, Vaccheri A, Montanaro N. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br J Clin Pharmacol.* 2006, 62: 610-6.



Developing a Paradigm of Drug Innovation: an Evaluation Algorithm

(Luciano Caprino e Pierluigi Russo)

Nel numero di novembre della rivista *Drug Discovery Today* (11, n° 21/22 november 2006) è stato pubblicato uno studio di L. Caprino e P. Russo per una valutazione del valore di innovatività di un farmaco (*Developing a Paradigm of Drug Innovation: an Evaluation Algorithm*)

Questo studio, promosso per il semestre di Presidenza Italiana dell'Unione Europea, è stato già presentato in forma ridotta al Workshop "Innovation – Research- Pharmacovigilance: three challenges for the European Union" (Roma 28 novembre 2003)

Lo studio trae motivazione dal fatto che negli ultimi decenni il rilevante sviluppo scientifico e tecnologico ha sempre più ridotto i margini di innovazione oggettivamente raggiungibili in campo farmacoterapeutico. In tale contesto è stato ritenuto utile dagli AA, su

mandato del Ministro della Sanità *pro tempore*, cercare di identificare l'innovatività di un farmaco, sia per favorire la ricerca, sia per meglio definire il valore economico di un nuovo farmaco da introdurre sul mercato.

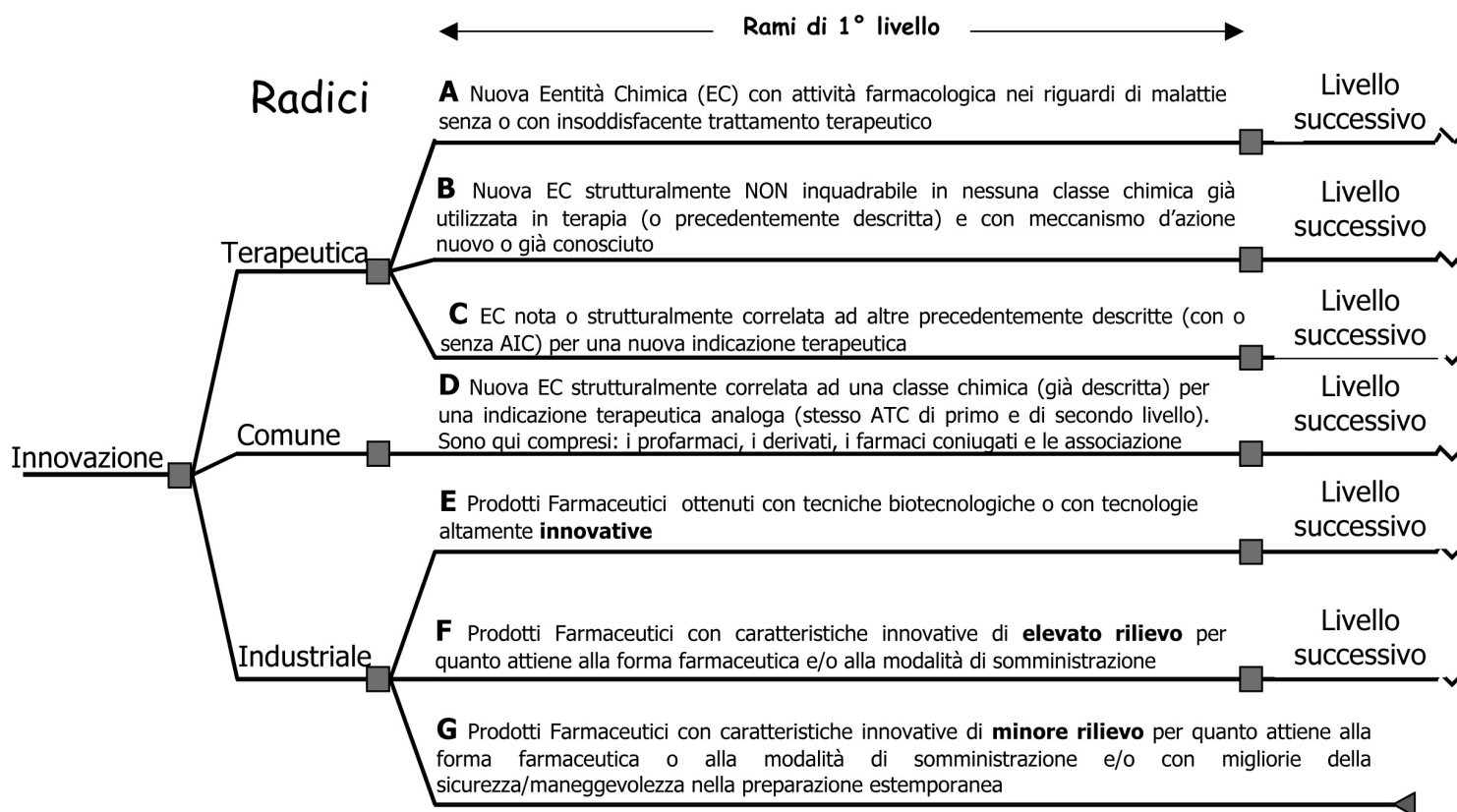
Lo studio è stato impostato: a) considerando l'innovatività non come una proprietà univoca del farmaco, presente o assente, ma, al contrario come una combinazione di una serie di proprietà, b) cercando di assegnare ad un farmaco un punteggio numerico espressione del suo valore di innovatività e c) non vincolando gli aspetti innovativi a elementi specifici stimati e differentemente interpretati dal medico, dal paziente, dagli organismi regolatori e dalle industrie.

Lo studio è stato impostato e sviluppato tramite l'elaborazione di un algoritmo adeguato ad esprimere, sulla base dei risultati di *cli-*

nical efficacy e di clinical effectiveness, un peso numerico all'innovatività. In altre parole lo studio si propone di pesare, e quindi di sintetizzare, le diverse proprietà caratterizzanti l'innovatività di un farmaco attraverso l'espressione di un valore numerico.

L'algoritmo, sviluppato secondo una configurazione ad *albero decisionale*, attribuisce un punteggio massimo per farmaci capaci di curare malattie per cui non esiste terapia (o la terapia è del tutto insoddisfacente) e un punteggio minimo se l'innovatività è limitata ad un miglioramento della preparazione farmaceutica.

L'algoritmo risulta flessibile per quanto attiene l'attribuzione del punteggio, così da andare incontro ad eventuali esigenze delle Autorità Sanitarie Nazionali od Europee, ma rigido e trasparente per quanto riguarda i criteri di valutazione.



L'algoritmo risulta inoltre suddiviso in due strutture: un struttura per la valutazione dell'*efficacy* (valutazione dell'innovatività nella fase pre-registrativa), una seconda struttura per la valutazione dell'*effectiveness* (valutazione dell'innovatività nella fase di post-marketing).

La struttura dell'algoritmo principia da una classificazione (radici) basata, in ordine graduale decrescente, su caratteristiche di innovazione terapeutica, di innovazione "comune" e di innovazione industriale.

Per queste tre radici viene previsto uno sviluppo di primo, secondo e terzo livello e per ogni livello più articolazioni o rami.

A titolo esemplificativo viene qui riportata nella figura una parte schematica dell'albero decisionale relativa al primo livello.

Le radici, i livelli e i rami della struttura dell'algoritmo sono bene

illustrate e spiegate nel testo e nelle figure del lavoro. Ad ogni livello di innovatività dell'albero decisionale dell'algoritmo, così ad ogni percorso *alternativo* o *ramo*, corrisponde un *preciso e diverso valore numerico*. Il valore numerico indicante l'innovatività risulta dalla somma dei valori ottenuti moltiplicando il punteggio, relativo ad ogni *ramo*, per il punteggio attribuito al corrispondente livello di innovatività.

Nella definizione del punteggio dei livelli e dei rami, svolge un ruolo significativo la tipologia del disegno di studio impiegato, quale:

- tipologia e scopo dello studio;
- tipologia degli obiettivi terapeutici conseguiti dal paziente in termini di guarigione, controllo della malattia, miglioramento della sintomatologia;
- tipologia degli esiti clinici raggiunti (*end-point* forti ed *end-point* surrogati).

- gravità e frequenza delle reazioni avverse (ADR) registrate nel contesto di studi di effectiveness
- Lo studio e l'applicazione dell'algoritmo è rivolto:
- a coloro che operano nel campo della ricerca, della produzione e dell'immissione sul mercato di un nuovo farmaco, in quanto capace di permettere una autovalutazione del valore di innovatività di un medicamento,
 - alle Autorità Sanitarie per stimare il contributo innovativo di un farmaco sia ai fini della AIC (Autorizzazione Immissione in Commercio), sia per una rivalutazione dello stesso nel periodo di *post-marketing*

Il software dell'algoritmo è scaricabile dal sito WEB della SIFEIT (Società Italiana per studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli Interventi Terapeutici) all'indirizzo www.sifeit.it/IAA.html

Innovazione nella Terapia Farmacologica: Considerazioni su un Concetto Strategico

(Massimo Iacobelli)

L'innovazione è un concetto strategico per coloro che sono impegnati nella terapia farmacologica. È essenziale per le autorità sanitarie, che devono decidere sull'introduzione in commercio e sull'eventuale rimborsabilità; per i medici, che devono valutare l'utilità di un nuovo farmaco per il trattamento di un determinato paziente, decidendo se prescriberlo; per le aziende farmaceutiche, per cui i farmaci innovativi sono importanti per la competitività e profittabilità.

Il termine "innovativo" in ambito farmaceutico comprende tre concetti o aspetti: un concetto legato al farmaco, che può includere nuove indicazioni, nuove formulazioni e nuovi metodi di trattamento; un concetto tecnologico, che copre ogni innovazione industriale, come l'uso di biotecnologie, l'introduzione di nuovi sistemi di delivery; il concetto del vantaggio terapeutico offerto da un nuovo trattamento farmacologico nei confronti dei trattamenti esistenti.

Uno degli aspetti più discussi dell'innovazione terapeutica riguarda il vantaggio terapeutico. In quest'articolo saranno discussi alcuni aspetti dell'innovazione terapeutica, in particolare quel che riguarda il grado di innovazione e i fattori che possono influenzarlo.

Il processo di ricerca e sviluppo per portare un nuovo farmaco in commercio è particolarmente complesso, lungo e costoso. Spesso, le fasi precoci della ricerca sui nuovi farmaci e, non infrequentemente, quelle di discovery sono condotte in stretta collaborazione tra l'industria ed i migliori laboratori di ricerca nell'ambito dell'u-

niversità. In genere, l'industria deve sostenere i costi di tutti i progetti, inclusi quelli che non arrivano al termine a causa di risultati tossicologici o clinici non soddisfacenti. Entrambi, industria ed università utilizzano le loro migliori risorse e le tecnologie più avanzate, con il comune scopo di far sì che i farmaci più innovativi, che possano migliorare le opzioni terapeutiche disponibili, possano essere portati rapidamente ai pazienti. Di fatto, la qualità dell'innovazione sui farmaci dipende dal sistema nel suo complesso e dalle capacità che questo ha di generare innovazione in ambito terapeutico.

Per la valutazione del vantaggio terapeutico è necessario considerare l'efficacia, tollerabilità e in alcuni casi la convenienza del nuovo trattamento. Gli stessi criteri sono applicati dalle autorità regolatorie per il giudizio in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Per questo, l'efficacia e la tollerabilità sono determinate mediante adeguati e spesso ampi studi clinici controllati, in genere sono richiesti due studi di Fase 3 per completare lo sviluppo clinico pre-registrativo. Solo in particolari condizioni, quali ad esempio per malattie gravi o che mettano a rischio la vita del paziente e quando il farmaco apporti un beneficio nei confronti delle terapie già disponibili, la FDA può concedere una autorizzazione c.d. "accelerata" all'introduzione in commercio. Una procedura simile è stata recentemente introdotta anche dall'EMA. Nei casi di autorizzazione accelerata viene comunque richiesta una successiva conferma post-marke-

ting dell'efficacia mediante adeguati studi clinici con end-points clinicamente rilevanti (ad es sopravvivenza). Questo tipo di procedura accelerata è sempre più frequentemente applicata a conferma che gli sforzi dell'industria sono nella direzione di sviluppare farmaci per il trattamento di malattie non ancora soddisfacentemente trattate. Infatti, le autorizzazioni alla commercializzazione, concesse dalla FDA per nuovi farmaci con la condizione di condurre studi clinici post-marketing, sono passate dal 50% nel periodo 1987-93 a più del 70% nel 1998-04.

In ogni caso, il giudizio ai fini dell'introduzione in commercio di un nuovo farmaco è il risultato di una valutazione globale, sulla base delle evidenze fornite dagli studi clinici, tenendo conto della condizione clinica dei pazienti inclusi in questi studi, di altre terapie disponibili, del disegno degli studi clinici e della forza delle evidenze. La misura della rilevanza del beneficio clinico, statisticamente confermato e sufficientemente robusto in relazione al piano di ricerca sviluppato, è sempre dibattuta ma, in genere, una differenza di almeno il 10% in termini assoluti su un adeguato end-point clinico, nel confronto con altro trattamento disponibile, può essere considerata di rilevanza clinica e sembra accettata, almeno dalla FDA.

Pertanto, l'introduzione in commercio di un nuovo farmaco rappresenta un vantaggio terapeutico rispetto all'armamentario terapeutico disponibile e di fatto un'innovazione.

Il confronto tra il grado di innovazione dei nuovi farmaci intro-

dotti in commercio negli ultimi 10 anni, sulla base del vantaggio terapeutico, con i farmaci disponibili nel periodo precedente, risulta poco significativo.

A questo proposito, è necessario sottolineare che i farmaci che sono stati sviluppati ed introdotti in commercio più di un decennio orsono potrebbero essere definiti "facili o semplici", se consideriamo la difficoltà e le problematiche inerenti i processi che hanno portato alla loro scoperta e al successivo sviluppo nel confronto con l'attuale complessità del processo di ricerca sui farmaci. In genere, questi farmaci sono stati sviluppati per malattie acute o croniche con un profilo sintomatologico relativamente semplice e con endpoint semplici (ad es. pressione arteriosa, livelli serici di colesterolo). Comunque, questi farmaci hanno avuto un elevato valore terapeutico ed hanno certamente contribuito ai cambiamenti della durata e della qualità della vita che si sono verificati soprattutto nella seconda metà del secolo scorso. Un esempio può essere la mortalità cardiovascolare che si è ridotta notevolmente dal 1950 in poi. Comunque, nello stesso periodo la mortalità per il cancro non ha subito una significativa riduzione.

Infatti, in alcune importanti aree terapeutiche, tra cui l'oncologia, si è verificato un collo di bottiglia nella ricerca e sviluppo di nuovi farmaci, per la complessità dei meccanismi bio-molecolari in gioco, peraltro poco conosciuti, che ha generato un minor contributo in termini di vantaggi terapeutici acquisiti.

Nonostante questo, nell'ultimo decennio, sono stati introdotti in commercio i primi farmaci che aggrediscono in modo specifico le alterazioni geniche responsabili della crescita del tumore, agendo a livello molecolare sull'enzima responsabile della malattia. Alcuni di questi agenti hanno già dimostrato il loro valore terapeutico, come imatinib mesylate

(Gleevec), specifico per BCR-ABL kinase, che ha un ruolo chiave nelle leucemie mieloidi croniche, e all-trans retinoic acid (ATRA) per il trattamento della leucemia acuta promielocitica. Essendo specifici, questi farmaci hanno in genere una minore tossicità nel confronto con la tradizionale chemioterapia. Inoltre, a seguito dell'introduzione di nuovi farmaci, la mortalità per AIDS negli USA si è ridotta dal 16,2% nel 1995 al 4,9% nel 2002.

Per i farmaci introdotti in commercio nel periodo recente e quelli che lo saranno in futuro sono necessarie nuove tecnologie e nuovi approcci per la stratificazione dei pazienti e lo staging della malattia. Lo sviluppo di queste conoscenze potrebbe anche migliorare significativamente i risultati che è possibile conseguire con i trattamenti esistenti.

I risultati ottenuti con questi nuovi farmaci sono il frutto di sforzi notevoli, umani e finanziari, condotti negli ultimi 20 anni. Risorse addirittura maggiori dovrebbero essere dedicate per proseguire con le ricerche. Oggi abbiamo una buona comprensione delle alterazioni geniche che consentono alle cellule tumorali di sopravvivere e proliferare. Queste conoscenze hanno portato ai farmaci antitumorali di nuova generazione su discussi. Tuttavia, i meccanismi di malattia restano particolarmente complessi e l'aumentare delle conoscenze non fa che ribadire questo concetto. Le più recenti acquisizioni in ambito della genomica hanno fornito evidenze che uno stesso tipo di tumore può essere distinto in molteplici differenti sottogruppi con alterazioni geniche differenti. Ad esempio, sono state identificate mutazioni in diversi geni per proteine correlate a BCR-ABL kinase che è il target specifico di imatinib. La recente identificazione di mutazioni del gene per l'epidermal growth factor receptor (EGFR), target di gefitinib,

(Iressa), un tyrosine kinase inhibitor, in pazienti con non-small-cell-lung-cancer (NSCLC) può fornire una potenziale spiegazione della ridotta percentuale di pazienti con NSCLC che rispondono a gefitinib. I pazienti che non hanno mutazioni del gene per EGFR rispondono favorevolmente a gefitinib, mentre altri pazienti portatori di queste mutazioni risultano non-responders. L'esempio dei farmaci specifici per EGFR può rappresentare la complessità del sistema. Erlotinib (Tarceva) è il solo agente in questa classe che in monoterapia ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza di pazienti con NSCLC refrattario in stadio avanzato, in uno studio di fase 3 controllato verso placebo. Invece, studi di fase 3 con erlotinib combinato con gefitinib e chemioterapia hanno fallito di dimostrare un vantaggio nei confronti della sola chemioterapia. Questo potrebbe essere la conseguenza delle modalità di somministrazione di questi farmaci, dell'associazione con la chemioterapia o di altri fattori quali le caratteristiche dei pazienti e la composizione genetica.

Ciò dimostra che le nostre attuali conoscenze dei targets e della loro rilevanza nei tumori sono ancora incomplete. Inoltre, sottolinea la necessità di una selezione accurata della popolazione dei pazienti che può più probabilmente beneficiare del trattamento con farmaci specifici. Per questo, è verosimile immaginare che molti farmaci antitumorali efficaci in un futuro diverranno "farmaci orfani".

Inoltre, in futuro, ciascun tumore potrà essere caratterizzato da un set di differenti alterazioni geniche e potrebbe richiedere un trattamento con una combinazione di diversi farmaci specifici per ciascuna alterazione. Come risultato, i tumori potrebbero nosologicamente trasformarsi da una alterazione organo-specifica in una sindrome comprendente

un assortimento di alterazioni geniche. E' possibile che il paradigma "un farmaco per un tumore" potrebbe essere rimpiazzato da "molteplici farmaci specifici per molteplici diversi difetti genici, per un singolo tumore". Ciò renderà molto più difficile la valutazione dell'efficacia e del valore terapeutico di un singolo farmaco. L'incapacità di un singolo farmaco nel migliorare significativamente la terapia di un tipo di tumore non potrà essere necessariamente giudicata come un insuccesso in quanto è possibile che il farmaco agisca sul suo target adeguatamente ma che un effetto terapeutico clinicamente rilevante si verifichi solo quando è associato con un altro agente specifico che moduli un differente pathway del tumore.

Quindi, nuovi farmaci saranno identificati parallelamente allo sviluppo di una migliore comprensione delle malattie e degli avanzamenti nelle scienze biomediche, allo sviluppo di nuove tecnologie per investigare sistemi biologici complessi e per valutare un numero di nuove sostanze chimiche senza precedenti, che in buona parte proverranno dalle biotecnologie, allo sviluppo di nuove metodologie per misurare gli effetti dei farmaci e per predi-

re gli esiti, nonché di tecnologie per gestire la quantità di informazioni che diverranno disponibili. L'integrazione delle nuove tecnologie potrebbe essere la chiave per il successo. Inoltre, una migliore organizzazione ed integrazione delle competenze disponibili nell'università, aziende biotecnologiche e farmaceutiche potrebbe migliorare l'efficienza del sistema.

La genomica e la farmacogenomica hanno rilevato la complessità dei tumori, che rende ogni tumore geneticamente unico e di conseguenza terapie specifiche potrebbero essere possibili solo per piccoli sottogruppi di pazienti. L'identificazione di biomarkers potrebbe colmare il gap esistente sull'incertezza in merito ai targets da rendere prioritari in molteplici malattie, alla variabilità nella risposta farmacologica nell'uomo, anche in relazione alla safety, alla translazione all'uomo dei risultati nell'animale, e nella selezione di nuove molecole con potenziale terapeutico. Modificazioni indotte dell'espressione genica potrebbero precedere le modificazioni dei tradizionali end-points istopatologici o biochimici. Che gli sforzi vadano in questa direzione è dimostrato anche dal recente Workshop organizzato nel Novembre 2006

dalla FDA, DIA, Associazione delle Industrie Farmaceutiche Americane (PhRMA) e Bio su: Best Practices and Development of Standards for the Submission of Genomic Data to the FDA. Esempi di biomarkers di già riconosciuta validità per farmaci approvati dalla FDA, definiti come ampiamente accettati dalla comunità scientifica in quanto predittivi dell'esito clinico, sono per la Safety: TPMT (6-MP, azathioprine), UGT1A1 (irinotecan), CYP2C9/VKORC1 (warfarin), CYP2D6 (per Strazzeria); per l'efficacia: EGFR (per Erbitux, Tarceva), Her2/neu status (Herceptin), Philadelphia chromosome ~ Bcr-abl (Gleevec), C-kit (Gleevec).

La classificazione dei nuovi farmaci in innovativi o non innovativi, sulla base di una misura del solo vantaggio terapeutico, sembra limitata in quanto non tiene conto dello stato attuale della ricerca, degli avanzamenti conseguiti e conseguibili, soprattutto in quelle aree in cui c'è il maggior bisogno terapeutico, il maggior carico sociale indotto dalla malattia e il maggior assorbimento di risorse umane e finanziarie sia nell'assistenza che nella ricerca.

La Valutazione del Valore della Innovazione nella Tecnologia Sanitaria

(Giuseppe Recchia e Francesca Patarnello)

L'innovazione nelle scienze della vita rappresenta per il nostro paese una sfida sia per lo sviluppo sociale e tecnologico che per lo stato di salute. Ogni intervento su una di queste due dimensioni, tra loro strettamente correlate, interessa direttamente anche l'altra.

Tra i determinanti dello stato di

salute in particolare, hanno assunto negli ultimi anni un ruolo sempre più rilevante la qualità della assistenza e l'innovazione delle tecnologie sanitarie (1, 2). Nella seguente trattazione, per tecnologia sanitaria si intende l'applicazione pratica di una conoscenza allo scopo di prevenire,

diagnosticare, curare una malattia e comprende dispositivi ed apparecchiature, procedure cliniche, chirurgiche, sistemi organizzativo-gestionali e trattamenti farmacologici, ai quali si farà principalmente riferimento.

La innovazione delle tecnologie sanitarie ed in particolare della

terapia farmacologica dipende dalla disponibilità di adeguati sistemi di valutazione e di riconoscimento ed incentivazione.

Innovazione e valore terapeutico

Sebbene spesso utilizzati come sinonimi, i termini innovazione e valore terapeutico descrivono aspetti tra loro distinti, anche se correlati, essendo l'innovazione del sistema (industriale, sociale e sanitario) la condizione necessaria per consentire lo sviluppo di tecnologie di valore (3).

Le caratteristiche che definiscono il valore terapeutico di un farmaco sono diverse e possono riguardare:

- il profilo di efficacia e tollerabilità
- il bisogno di salute per il quale è indicato (natura della patologia, gravità, epidemiologia, popolazione o sottogruppi di popolazione, costi sanitari e sociali indotti dalla patologia)
- le soluzioni esistenti per rispondere al bisogno di salute ed ai costi sanitari e sociali ad esse associate
- le conoscenze esistenti sul farmaco
- gli investimenti in corso o programmati sul farmaco per completarne o aumentarne il profilo delle conoscenze
- la potenziale disponibilità per la popolazione (accesso), che dipende dalla disponibilità di farmaco, dalla possibilità di utilizzo nelle condizioni di vita della popolazione, dal prezzo
- i costi di ricerca, sviluppo e produzione.

Il giudizio sul valore di un farmaco è soggetto a variazioni nel tempo in rapporto alle prove disponibili ed in parte è valutabile solo in termini potenziali. E' inoltre dipendente dall'organizzazione nella quale il farmaco viene introdotto e per tale ragione è necessario che la valutazione tecnologica, attraverso cui viene giudicato il suo valore, sia ottenuta a partire dal sistema nel quale esso viene introdotto, secondo i princi-

pi propri della *Health Technology Assessment*.

Di recente è stato introdotto il concetto di "*relative effectiveness*" (4) per la valutazione del valore aggiunto di farmaco. Si tratta di un concetto più ampio rispetto a quelli di *efficacy* ed *effectiveness*, che intende descrivere il beneficio incrementale rispetto alle terapie esistenti (*relative*) fornito dal farmaco nelle condizioni proprie della pratica clinica (*effectiveness*). La definizione di beneficio incrementale proposta dalla Dichiarazione dell'ISDB (5) rappresenta sostanzialmente una definizione non tanto di innovazione, quanto di efficacia relativa di un medicinale.

L'innovazione dipende invece da altri fattori e principalmente da:

- le modalità di scoperta, sviluppo e produzione della tecnologia
- le modalità di approvazione (es. modelli di risk sharing) e/o di introduzione nel mercato
- le potenzialità di sviluppo del farmaco o di successive modifiche al farmaco derivanti dalle modalità stesse di scoperta, sviluppo o produzione

Anche se per il singolo farmaco può essere assente una correlazione diretta tra innovazione e valore terapeutico espresso nei termini sopra riportati, la innovazione deve essere stimolata e promossa al fine di assicurare la costante disponibilità nel tempo di tecnologie e di farmaci in grado di assicurare un valore aggiunto.

La discussione sulla innovazione delle tecnologie sanitarie riguarda pertanto i programmi di ricerca e sviluppo, di formazione, di organizzazione sanitaria, di incentivazione e remunerazione e si estende oltre l'ambito strettamente farmacologico o anche sanitario, per comprendere aspetti di politica industriale e sociale.

Valutazione del valore delle tecnologie sanitarie

La valutazione del valore terapeutico di una tecnologia sanitaria deve essere in grado di identi-

ficare le tecnologie a maggior valore aggiunto, allo scopo di assicurare la loro precoce adozione nei processi di diagnosi e cura da parte del sistema sanitario e la appropriata allocazione delle risorse in un sistema a risorse finite, attraverso la remunerazione delle tecnologie proporzionale al loro valore.

Il processo di valutazione delle tecnologie sanitarie dovrebbe essere tuttavia separato dal processo di finanziamento, anche per evitare il rischio che la limitatezza di risorse disponibili per l'acquisto di una tecnologia possa condizionare il giudizio sul valore.

La valutazione delle tecnologie sanitarie è una attività impegnativa e onerosa, sia in termini di competenze professionali che di tempo. Pertanto è opportuno disporre di metodi in grado di selezionare le tecnologie per le quali è necessario condurre tale valutazione. Una modalità appropriata di valutazione della innovazione delle tecnologie sanitarie dovrebbe pertanto prevedere:

- un sistema di identificazione precoce, per evitare il rischio di introduzione tardiva della innovazione e di impegno di risorse di valutazione sui prodotti non innovativi
- un sistema di valutazione formale e completo delle tecnologie identificate.

Sia NICE che altri autori hanno proposto metodi semplici ed affidabili di screening. Per la valutazione formale e completa del valore delle tecnologie sanitarie identificate attraverso tale screening è stata di recente proposta la *HTA - Health Technology Assessment*, una metodologia di valutazione basata sullo studio delle implicazioni mediche, sociali, etiche ed economiche dello sviluppo, della distribuzione e dell'utilizzo di una tecnologia sanitaria. L'Italian Network - HTA nella Carta di Trento ha recentemente proposto per la valutazione delle tecnologie sanitarie alcuni principi, i cui aspetti di maggior interesse e novità per

Continua a pag. 12

il nostro paese riguardano in particolare il coinvolgimento degli stakeholders interessati, compresi l'utenza finale rappresentata dai pazienti ed i fornitori che hanno sviluppato la tecnologia sanitaria, l'inizio precoce della attività di valutazione fin dalle fasi di sviluppo della tecnologia sanitaria e la dinamicità della valutazione nel corso del ciclo di vita della tecnologia sanitaria .

Il riconoscimento del valore terapeutico di un farmaco

La appropriata valutazione delle caratteristiche di valore di un farmaco è condizione necessaria per lo sviluppo di un sistema orientato alla innovazione. Dalla appropriata valutazione del valore aggiunto deriva la attribuzione di un prezzo remunerativo e la classificazione ai fini del rimborso da parte del sistema sanitario e quindi l'accesso alla terapia da parte della utenza interessata.

Mentre l'EMA ha la responsabilità di valutare ed approvare farmaci efficaci e sicuri, rendendoli disponibili ai paesi europei, le agenzie nazionali hanno il compito di attribuirne il prezzo e valutare le potenziali condizioni di rimborsabilità.

In assenza di ulteriori regolazioni del sistema il prezzo di un nuovo farmaco dovrebbe essere funzione del valore, mentre la rimborsabilità dovrebbe essere funzione di una valutazione delle priorità di spesa in relazione alle risorse disponibili.

La necessità di identificare i criteri per il riconoscimento di un premio di prezzo dei farmaci innovativi rientra tra le responsabilità dell'AIFA nella sua commissione R&S.

I criteri da adottare dovrebbero riguardare una valutazione del valore del farmaco che copra tutti i punti sopra descritti ed includa la valutazione dei programmi ed investimenti futuri di ricerca e del

potenziale impatto economico ed organizzativo del farmaco nelle organizzazioni sanitarie.

Per queste ragioni il processo di valutazione deve comprendere tutte le parti coinvolte, come prevede il processo di *technology assessment*, il quale – analogamente a quanto realizzato dal NICE – prevede il coinvolgimento delle parti, inclusa l'industria, nella discussione e pianificazione del processo di valutazione, l'esistenza di una rete di valutatori ampia e preparata, di un processo di definizione delle priorità nella valutazione (*scoping*), la disponibilità di linee guida operative, la trasparenza nella pubblicazione dei risultati e nella discussione, il carattere definitivo delle decisioni, inclusa la reale adozione/finanziamento delle decisioni nel contesto sanitario.

Esperienze in Italia

La maggior parte dei paesi europei ha avviato programmi formali di valutazione del valore aggiunto dei medicinali. In particolare l'esperienza del Regno Unito con il NICE, della Germania con l'IQWiG e della Svezia con il NBHW sono tra le più significative.

Sono state recentemente pubblicati in letteratura da autori italiani nuove metodologie di valutazione del valore terapeutico della terapia farmacologica (6-8) basate entrambe sul concetto della *relative effectiveness* come definito dalla Dichiarazione dell'ISDB.

Uno dei metodi proposti in particolare prevede:

- la classificazione dei farmaci secondo la gravità delle malattie che ne rappresentano l'indicazione (gravi, non gravi, fattori di rischio per malattie gravi)
- la attribuzione al farmaco di un giudizio relativo a:
 - adeguatezza della terapia preesistente, espressa in 3 livelli
 - livello di efficacia del farmaco in valutazione, espressa in 3 livelli

- un giudizio finale di innovatività terapeutica risultante – per ciascuna classe di malattia – dall'incrocio delle diverse combinazioni di giudizio sulla adeguatezza della terapia preesistente e di efficacia del nuovo farmaco.

Tale proposta potrebbe rappresentare un potenziale ed interessante strumento per lo screening dei composti da sottoporre a valutazione formale secondo i principi della HTA, qualora venissero corrette alcune limitazioni in ragione della propria semplicità e rischia di sottoutilizzare la informazione disponibile.

Prima di un eventuale utilizzo quale strumento di screening, tuttavia, si ritiene necessario procedere ad una formale validazione dell'algoritmo, secondo i metodi propri della ricerca qualitativa, al fine di garantire la coerenza del risultato ottenuto attraverso l'uso dell'algoritmo con il giudizio ottenuto da altri valutatori che utilizzano l'insieme dei dati disponibili per ciascun prodotto valutato.

L'altro metodo utilizza un algoritmo più complesso, destinato a diversi utilizzi potenziali e sarà oggetto di presentazione e discussione in una prossima occasione. La valutazione della *relative effectiveness* proposta nei due metodi rappresenta una metodologia utilizzata da anni per valutare i prodotti farmacologici, attualmente oggetto di approfondimento da parte del Pharmaceutical Forum Working Group on Relative Effectiveness, che ha proposto la seguente definizione: *Relative effectiveness assessments are carried out to investigate to which extent a pharmaceutical does more good than harm compared to one or more other pharmaceuticals or other alternative health interventions for achieving the same desired results when provided under the usual circumstances of health care practice (9).*

Il documento sopra citato fornisce un quadro esauriente della

situazione nei diversi paesi europei.

Di fatto, il metodo citato valuta la "efficacia relativa" ("relative effectiveness") di un farmaco, ovvero la sua efficacia in confronto a quella degli altri farmaci indicati nella stessa malattia.

Il significato della cosiddetta "innovazione farmacologica"

Tra gli aspetti di interesse dei due algoritmi proposti vi è la definizione delle categorie di innovazione cosiddetta "farmacologica" e "tecnologica", entrambe riprese dalla Dichiarazione dell'ISDB.

In particolare viene definita come "innovazione farmacologica" la condizione di farmaci operanti con un nuovo meccanismo di azione, per i quali non è stata dimostrata la superiore efficacia rispetto alle terapie disponibili.

Si tratta di un concetto già discusso in precedenti occasioni e valutato dalla stessa Società Italiana di Farmacologia (10) che ha pubblicato la propria posizione, tuttora valida.

I farmaci diretti su nuovi target biologici e pertanto attivi con nuovo meccanismo d'azione rappresentano la base del valore aggiunto in grado di offrire nuove prospettive di cura ai pazienti che non rispondono alle terapie disponibili. La via alternativa basata su nuove molecole attive su bersagli biologici già noti potrebbe portare all'aumento della efficacia terapeutica nella popolazione che già risponde, ma difficilmente determina una risposta in pazienti che non rispondono a quel particolare meccanismo d'azione.

Essendo lo sviluppo condotto a fini regolatori spesso per evidenziare una equivalenza terapeutica con i trattamenti esistenti, anche al fine di limitare i rischi propri dello sviluppo, possono risultare tali trattamenti equivalenti nelle medie, ma essenzialmente diversi nelle caratteristiche di efficacia (risposta terapeutica su pazienti diversi, grazie al diverso meccanismi di azione).

Il riconoscimento del valore aggiunto basato su nuovi meccanismi di azione attraverso l'introduzione nel sistema di cura e il riconoscimento di prezzi remunerativi deve prevedere il completamento di documentazione del valore, attraverso la dimostrazione della superiorità rispetto alle terapie disponibili su parametri clinici rilevanti (mortalità, ospedalizzazioni etc). Il riconoscimento di prezzo deve considerare in particolare la disponibilità di un programma di sviluppo e la conseguente garanzia che entro un tempo definito, gli studi in corso conducano alla conferma del valore aggiunto o meno del nuovo farmaco.

Conclusioni

Le recenti proposte di avviare anche in Italia un sistema formale di valutazione delle tecnologie sanitarie presenta aspetti di indubbio interesse, qualora le caratteristiche di tale sistema siano in grado di promuovere un sistema orientato alla innovazione attraverso :

- la adozione di strumenti validati per un possibile utilizzo di screening della potenziale innovazione;
- l'utilizzo di un processo formale di valutazione della innovazione delle TS, comprese le terapie farmacologiche, che rappresenta una attività impegnativa ed onerosa, secondo i principi propri della HTA;
- il riconoscimento del valore dei farmaci con nuovo meccanismo d'azione, che rappresentano la base della innovazione terapeutica e che essendo sviluppati ai fini regolativi per evidenziare una equivalenza terapeutica, sono equivalenti nelle medie di efficacia, ma diversi nelle caratteristiche di efficacia (risposta terapeutica su pazienti diversi, grazie al diverso meccanismi di azione).

La comparsa di nuovi attori nel sistema della ricerca biomedica e le iniziative assunte dai paesi europei più avanzati per tutelare

il proprio sistema di ricerca rischia di produrre una progressiva marginalizzazione della ricerca biomedica italiana.

La possibilità di orientare i flussi degli investimenti in ricerca dipende sostanzialmente dalle dimensioni del mercato delle TS e dalla propensione all'introduzione della innovazione delle TS. Nei paesi emergenti a miglior rapporto costo/qualità le condizioni di recepimento della innovazione sono ancora lontane da quelle esistenti nei maggiori paesi europei e di conseguenza i flussi di investimento in ricerca nei prossimi 3-5 anni saranno ancora orientati verso i paesi europei in grado di recepire in modo precoce e remunerativo l'innovazione delle TS.

Se in Italia non vengono create appropriate condizioni per il recepimento della innovazione delle TS ed in particolare della terapia farmacologica, relative ai metodi di valutazione, ai tempi di introduzione ed al livello di prezzi, risulta assai probabile che entro i prossimi 3-5 anni il nostro paese venga escluso dal flusso di investimenti internazionali in RD per le nuove tecnologie farmacologiche.

Bibliografia

1. Lichtenberg F.R. "Pharmaceutical Innovation, Mortality Reduction, and Economic Growth." In *Measuring the Gains from Medical Research: An Economic Approach*, edited by Kevin M. Murphy and Robert H. Topel. Chicago: University of Chicago Press 2003
2. Cremieux Pierre-Yves, Jarvinen Denise, Long Denia, Merrigan Phil. *Pharmaceutical Spending and Health Outcomes*. In *Proceedings of the International Conference on Pharmaceutical Innovation*, Institute of Economics 2005
3. Capri S. *L'innovazione Farmaceutica nel contesto internazionale*, Sole24ore
4. Jonsson Bengt, Zethraus Niklas. *The use of health Technology assessments to evaluate relative effectiveness of medicines*. Report for EFPIA. Stockholm School of Economics, October 2006

5. ISDB. Cos'è Una Vera Novità Terapeutica. Testo integrale della Dichiarazione dell'ISDB. Parigi, 15-16 novembre 2001
6. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N.. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. Br J Clin Pharmacol 2005
7. Caprino L, Russo P. Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm. Drug Discov Today.11 (21-22):999 -1006,2006
8. Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, Martini N, Rossi P, Silvani MC, Vaccheri A, Montanaro N. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? Br J Clin Pharmacol 2006
9. European Commission - Health & Consumer Protection Directorate-General - Enterprise And Industry Directorate-General - Pharmaceutical Forum Working Group On Relative Effectiveness Draft summary report on the replies to the Questionnaire of the Working Group on Relative Effectiveness, 12 May 2006, Reference: PharFor/WG RE/2006/02
10. Posizione della Società Italiana Farmacologia sulla definizione di farmaci innovativi. SIF-Notizie 1996

Riflessione sul Valore Aggiunto dei Nuovi Farmaci Introdotti in Commercio: in Quale Misura Rappresentano un Reale Progresso Terapeutico?

(Emilio Perucca)

Uno studio recente condotto dai farmacologi dell'Università di Bologna congiuntamente ai colleghi dell'AIFA richiama l'attenzione sul modesto livello innovativo della maggior parte dei medicinali approvati dalle autorità regolatorie (1). Gli autori hanno esaminato i prodotti approvati dall'EMA attraverso la procedura centralizzata nel periodo 1995-2003, valutandone il grado di innovazione in base ad un algoritmo che prende in considerazione (i) la gravità della patologia, (ii) la disponibilità di trattamenti alternativi e (iii) l'entità dell'effetto terapeutico. Su 176 agenti terapeutici considerati, solo 49 (28%) sono stati ritenuti una "importante" innovazione terapeutica; i rimanenti sono stati ritenuti espressione di una innovazione terapeutica moderata o modesta, oppure meramente innovazioni farmacologiche (ad es., farmaci con nuovo meccanismo d'azione, senza corrispettivi vantaggi in ambito terapeutico) o tecnologiche (molecole con ruolo terapeutico simile a farmaci preesistenti). Anche se si può disquisire su alcuni giudizi nell'applicazione dell'algoritmo, è difficile dissentire con le conclusioni degli autori. In

alcuni casi, i parametri di giudizio applicati appaiono addirittura piuttosto generosi: ad esempio, si possono esprimere riserve sulla classificazione di molecole come la rivastigmina tra le innovazioni terapeutiche importanti, soprattutto se si pensa a prodotti preesistenti con simile meccanismo d'azione. Va inoltre rilevato che, per i medicinali non biotecnologici introdotti nei Paesi europei, la percentuale di innovazione importante è probabilmente inferiore a quanto risulta da questa analisi, poichè i prodotti con basso grado di innovazione seguono preferenzialmente la registrazione non centralizzata e non sono stati considerati. Questi risultati si accordano con quelli riportati da studi analoghi: ad esempio, l'esame dei farmaci cardiovascolari approvati dall'EMA nel periodo 1995-2002 ha indotto altri autori a concludere che "la documentazione alla base dell'autorizzazione al commercio mostra pochi elementi di innovazione", che questi farmaci "hanno contribuito poco al progresso terapeutico in questo settore, ... non offrono vantaggi reali ai pazienti e costituiscono un fardello economico per la società" (2).

Un altro studio sui farmaci attivi sul sistema nervoso centrale ha concluso che "la maggior parte dei prodotti approvati è destinata a coprire bisogni già soddisfatti, a costi più alti, e senza miglioramenti sostanziali" (3). Anche per i prodotti biotecnologici, la quota di molecole che costituiscono una innovazione importante è stata giudicata modesta (4).

Quali riflessioni si possono fare su questi dati? La prima è che il gran numero di medicinali di modesto valore aggiunto per la salute pubblica non deve far dimenticare che in alcune aree terapeutiche sono state introdotte molecole fortemente innovative, che hanno migliorato la prognosi di importanti patologie quali, ad esempio, l'infezione da HIV. In fondo, 49 importanti innovazioni in 9 anni equivalgono a un progresso terapeutico significativo ogni due mesi circa, un bilancio non disprezzabile. A fronte di questo, tuttavia, sono numerose le aree terapeutiche in cui l'innovazione è stata molto modesta. Per citare un esempio che attiene al mio particolare settore di interesse, circa il 40% delle persone affette da epilessia (400.000 persone

nella sola Italia) non ottiene il controllo completo delle crisi con i farmaci attualmente disponibili: nonostante l'introduzione in commercio di una dozzina di nuove molecole negli ultimi 15 anni, la percentuale di farmacoresistenza nell'epilessia non si discosta di molto da quella riscontrabile circa un secolo fa, quando l'unico farmaco disponibile era il fenobarbitale (5,6). Il quadro è reso ancora più deludente dalla constatazione che, in studi ben controllati, i farmaci più acclamati e costosi di ultima generazione non sembrano offrire vantaggi significativi in termini di efficacia o tollerabilità (fatto salvo un minore potenziale di interazione) rispetto a quelli introdotti circa mezzo secolo fa (7). Almeno in epilettologia, questa situazione non è certamente ascrivibile solo a carenza di ricerche di base e cliniche sui meccanismi alla base della malattia, né alla mancanza di investimenti mirati allo sviluppo di nuovi farmaci: semplicemente, dobbiamo prendere atto del fatto che, in molte patologie, grandi progressi nella comprensione di meccanismi eziopatogenetici e fisiopatologici non si sono finora tradotti in corrispondenti progressi sul versante terapeutico. In altri settori - è il caso delle malattie rare, o di malattie comuni solo in Paesi economicamente non privilegiati - la mancanza di innovazione è invece dovuta principalmente a mancanza di investimenti. A questo riguardo, è innegabile che grandi investimenti industriali si disperdono nello sviluppo di farmaci scarsamente innovativi in grado di recuperare una quota di mercato in aree terapeutiche remunerative, ma certamente non prioritarie in un'ottica di salute pubblica.

L'evidenza che la grande maggioranza di nuovi medicinali non costituisce un progresso terapeutico importante è in stridente contrasto con l'aggressività con cui, dopo l'immissione sul mercato, alcuni di questi stessi farmaci vengono promossi: non è affatto raro che prodotti caratterizzati da un grado di innovazione minimo o nullo siano presentati ai prescrittori come importanti progressi

terapeutici (8). In larga misura, la promozione di questi prodotti si basa sulla divulgazione, spesso selettiva, di risultati di studi clinici di modesta qualità scientifica. In questi studi, l'asserita superiorità della nuova molecola rispetto alle terapie preesistenti viene documentata attraverso protocolli non adeguatamente controllati oppure disegni sperimentali comparativi rigorosi solo in apparenza (alcuni dei quali, tuttavia, perfettamente validi ai fini regolatori) in cui i prodotti della concorrenza vengono messi in condizioni di svantaggio attraverso criteri di inclusione, schemi posologici, durata di trattamento e selezione di endpoint mirati a favorire il prodotto dello sponsor (8-11). Esempi possono essere rinvenuti in ogni area terapeutica: si pensi ai farmaci antipsicotici di seconda generazione, che hanno rapidamente catturato una grande quota di mercato (estesa, tra l'altro, a indicazioni non approvate e non adeguatamente documentate, quali i disturbi comportamentali associati alla demenza senile) grazie ad una intensa promozione che ne ha esaltato i vantaggi a livello di tollerabilità extrapiramidale scotomizzando nel contempo importanti effetti avversi di altra natura. Un recente studio indipendente in doppio cieco condotto negli Stati Uniti ha concluso che in realtà la maggior parte dei nuovi antipsicotici non presenta vantaggi sostanziali in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alla vecchia perfenazina: soltanto per l'olanzapina è stata evidenziata una minore probabilità di sospensione del trattamento, ma al prezzo di un maggiore incremento ponderale e di significativi effetti avversi a carico del profilo lipidico e glicidico (12). Risultati simili sono stati riportati, in medicina cardiovascolare, dall'ALLHAT trial, condotto grazie a finanziamenti pubblici: le evidenze ottenute in questo studio, condotto in oltre 40.000 pazienti, hanno portato alla conclusione che vari farmaci di nuova generazione non presentano vantaggi sostanziali rispetto ai diuretici tiazidici nel trattamento iniziale dell'iperten-

sione arteriosa, e sono talora associati a maggiore frequenza di eventi avversi (13).

Che cosa si può fare per migliorare questa situazione? I farmacologi sono in una posizione privilegiata per fornire un contributo importante, attraverso una serie di interventi:

(i) il farmacologo è figura di riferimento per fare cultura su quanto attiene al farmaco. Spetta al farmacologo la responsabilità di fornire ai medici di domani (e alle altre figure operanti in ambito sanitario) le conoscenze e gli strumenti necessari per una valutazione critica della documentazione sui farmaci che vengono introdotti in commercio, e per una utilizzazione corretta di questa documentazione ai fini di una prescrizione razionale. E' opportuno che questa attività educativa non sia limitata alle aule universitarie, ma sia anche indirizzata a diffondere una informazione corretta a ogni livello della società sui benefici e rischi associati all'uso dei medicinali e sui requisiti regolatori alla base della registrazione di nuovi prodotti. Questo è importante non solo per attenuare aspettative irrealistiche sulle potenzialità di nuovi medicinali, ma anche per sensibilizzare l'opinione pubblica a supporto di iniziative mirate a migliorare aspetti importanti di politica sanitaria, anche a livello di procedure regolatorie;

(ii) per le proprie competenze istituzionali, il farmacologo è il primo attore nella ricerca finalizzata allo sviluppo di nuovi medicinali, sia a livello di base che a livello clinico, nell'accademia e nell'industria farmaceutica. La normativa attribuisce inoltre ai farmacologi operanti nei comitati etici una funzione di garanti della qualità scientifica della sperimentazione clinica. Nell'ambito dei comitati etici, il farmacologo meglio di ogni altro dispone delle competenze necessarie per individuare e correggere vizi nel disegno sperimentale che potrebbero condurre a risultati potenzialmente fuorvianti;

(iii) attraverso attività di sensibilizzazione nelle sedi opportune, il

farmacologo può infine svolgere un ruolo importante per stimolare azioni a livello politico e regolatorio per incentivare investimenti in grado di migliorare l'innovazione terapeutica.

Per quanto riguarda l'ultimo dei punti sopra ricordati, va riconosciuto che alcuni interventi sono già in atto: si pensi, in particolare, alle iniziative attuate dalla Commissione Europea, dall'EMA, dalla FDA, dal National Institute of Health e da altre organizzazioni pubbliche e private per incentivare lo sviluppo di farmaci per il trattamento di patologie di interesse pediatrico e di patologie orfane (14,15). Altre iniziative, come l'allocatione di maggiori finanziamenti pubblici alla ricerca biomedica, la creazione di programmi congiunti di ricerca e sviluppo da parte di enti pubblici e privati, eventualmente aperti a strategie di tipo *open-source* (16), e l'attuazione di interventi economici strutturali mirati a facilitare l'accesso delle piccole e medie imprese al credito per gli investimenti appaiono di più difficile realizzazione, specialmente in Europa (15,17). A prescindere da queste misure, comunque, un aumento sostanziale del grado di innovazione ed un miglioramento qualitativo del profilo di investimenti industriali potrebbe essere ottenuto semplicemente modificando i criteri che regolano la registrazione dei medicinali. L'attuale normativa, INFATTI, non richiede che un nuovo farmaco possieda un valore terapeutico aggiunto rispetto ai medicinali già esistenti sul mercato. In particolare, l'iter di sviluppo preregistrativo di un nuovo farmaco non richiede necessariamente la conduzione di confronti con terapie già disponibili: un prodotto può essere approvato soltanto in base alla dimostrazione, in studi contro placebo, di un rapporto rischio/beneficio di per sé favorevole. E' pertanto possibile, contrariamente a quanto generalmente ritenuto dall'opinione pubblica, che siano approvati farmaci con profili di efficacia e sicurezza inferiori rispetto ai farmaci preesistenti (18). Se le normative regolatorie

fossero modificate in modo da rendere necessaria la dimostrazione di un valore aggiunto (o, almeno, la non inferiorità) rispetto alle terapie già disponibili, attraverso la conduzione di studi rigorosi con endpoint clinicamente rilevanti, è realistico ritenere che gli investimenti si indirizzeranno verso una maggiore innovazione. Una revisione dei criteri regolatori in questa direzione potrebbe essere accompagnata dall'introduzione di misure compensatorie mirate a proteggere la remuneratività degli investimenti nel settore (19), in modo da mantenere adeguati incentivi alla ricerca e allo sviluppo.

Bibliografia

1. Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, Martini N, Rossi P, Silvani MC, Vaccheri A, Montanaro N. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br J Clin Pharmacol*. 2006 (versione internet disponibile in attesa di stampa)
2. Garattini S, Bertelè V. Efficacy, safety and cost of new cardiovascular drugs: A survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:701-706.
3. Garattini S, Bertelè V. Efficacy, safety and cost of new drugs acting on the central nervous system. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:79-84.
4. Joppi R, Bertelè V, Garattini S. Disappointing biotech. *Brit Med J* 2005;331:895-897.
5. Perucca E. The clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fund Clin Pharmacol* 2001;15: 405-417.
6. Kale R, Perucca E. Revisiting phenobarbital for epilepsy. *Brit Med J* 2004; 329:1199-1200.
7. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ for the Levetiracetam Monotherapy Study Group. Randomized, double-blind comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in adults with newly diagnosed epilepsy. *Neurology* (in stampa)
8. Kessler DA, Rose JL, Temple RJ, Schapiro R, Griffin JP. Therapeutic-class wars. Drug promotion in a competitive marketplace. *New Engl J Med* 1994;331:1350-1353.
9. Perucca E, Tomson T. Monotherapy trials with the new antiepileptic

drugs: Study designs, practical relevance and ethical implications. *Epilepsy Res* 1999;33:247-262

10. Perucca E. Industria farmaceutica e sperimentatori clinici: Alleanze e conflitti di interesse. *Epilepsy News* 2002;1:2-5.
11. Garattini S, Bertelè V. Risk: benefit assessment of old medicines. *Brit J Clin Pharmacol* 2004;58:581-586.
12. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-1223.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
14. Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Brit J Clin Pharmacol* 2006;62:264-271.
15. Mitchell P. Europe caught in innovation quagmire. *Nature Biotechnology* 2005;23:1029.
16. Munos B. Can open-source R&D reinvigorate drug research? *Nature Reviews Drug Discovery* 2006 (versione internet disponibile in attesa di stampa)
17. Sheridan C. Budget cuts curb Europe's enthusiasm to revive innovation. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:621.
18. Garattini V, Bertelè V. The impact of European regulatory policies on psychotropic drug prescription patterns. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:199-204.
19. Serajuddin HK, Serajuddin AT. Value of pharmaceuticals: ensuring the future of research and development. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:511-516.

Commento della carta europea dei ricercatori e del codice di condotta per l'assunzione dei ricercatori della commissione europea*

(Giancarlo Pepeu)

I documenti oggetto di questo commento sono stati preparati nel 2005 da un apposito Comitato istituito dal "Directorate-General for Research Human resources and mobility" della Commissione Europea. Coloro che volessero leggere le 32 pagine del testo originale possono accedere al sito www.europa.eu.int/eracareers/europeancharter.

Si tratta di un testo composto di diverse sezioni 1) La Carta Europea dei Ricercatori, 2) Il Codice di Condotta per l'Assunzione dei Ricercatori, 3) Le Definizioni, ed è aperto dalle Raccomandazioni della Commissione ai Governi dell'Unione Europea.

I motivi che hanno spinto la Commissione Europea a preparare le Raccomandazioni sono "*l'individuato rischio di una carenza di ricercatori, soprattutto in alcune discipline fondamentali...*" la constatazione che "*l'esistenza di risorse umane sufficienti e adeguatamente sviluppate nella R&S costituisce l'elemento fondamentale per lo sviluppo delle conoscenze scientifiche e del progresso tecnologico...*"

Si conclude che "*l'obbiettivo politico finale della presente raccomandazione è contribuire allo sviluppo di un mercato Europeo del lavoro attrattivo, aperto e sostenibile per i ricercatori, le cui condizioni di base consentono di assumere e trattenere ricercatori di elevata qualità in ambienti veramente favorevoli alle prestazioni e alla produttività*" nell'am-

bito dello Spazio Europeo della Ricerca istituito dalla Commissione nel 2000.

Non si può che essere d'accordo con i motivi e gli obiettivi politici del documento. In questo commento ne esaminerò gli aspetti più importanti e la loro aderenza alla realtà della situazione dei ricercatori nel nostro Paese.

Penso sia utile iniziare con le definizioni contenute nella Sezione 3. I Ricercatori sono definiti "*Professionisti impegnati nella concezione o nella creazione di nuove conoscenze, prodotti, processi, metodi e sistemi nuovi e nella gestione dei progetti interessanti*" Viene fatta una distinzione tra ricercatori "nella fase iniziale della carriera" e ricercatori dalla "comprovata esperienza" e viene precisato che l'attività professionale può essere svolta nella "ricerca di base", "ricerca strategica", "ricerca applicata", nello "sviluppo sperimentale" e nel "trasferimento delle conoscenze".

Questa definizione non tiene conto, di proposito, delle possibili classificazioni nazionali, ad esempio dell'uso del termine "ricercatore" fatto nel nostro paese per indicare il primo gradino della carriera universitaria, e comprende studenti post-laurea, dottorandi, titolari di dottorato-borsisti, impiegati, funzionari pubblici. Sorprendentemente, in nessuna Sezione sono menzionati esplicitamente i docenti universitari. Forse sono per definizione i ricercatori "di comprovata esperienza" e spero che non rientrino fra gli "impiega-

ti" o i "funzionari pubblici".

A fronte dei ricercatori stanno i "datori di lavoro e i finanziatori". I datori di lavoro "*sono tutti gli enti pubblici o privati che impiegano ricercatori in base ad un contratto o che li ospitano nell'ambito di altri tipi di contratti o accordi, ivi compresi quelli che non prevedono rapporti economici diretti.*"

E' il caso di un dipartimento universitario che ospita un ricercatore pagato da terzi, per esempio una fondazione. "Finanziatori" sono invece "*tutti gli enti che erogano un finanziamento (ivi compresi stipendi, premi, sovvenzioni, borse) agli istituti di ricerca pubblici e privati, inclusi gli istituti d'insegnamento superiore.*"

Queste definizioni si possono applicare perfettamente anche alla situazione italiana.

La Carta Europea del Ricercatore è a sua volta suddivisa in "Principi Generali e Requisiti applicabili ai ricercatori" e "Principi Generali e requisiti validi per i datori di lavoro e i finanziatori". La Carta si apre con un paragrafo, abbastanza contorto a mio vedere, sulla "Libertà di Ricerca".

Esso inizia con l'idealistica e condivisibile affermazione che i ricercatori dovrebbero orientare le loro attività di ricerca al bene dell'umanità e all'ampliamento delle frontiere della conoscenza scientifica, affermazioni che il testo italiano mi sembra interpre-

ti come limitative se prosegue con un *“pur godendo della libertà di pensiero ed espressione”*.

Il testo Inglese dice invece *“while enjoying the freedom of thought and expression”*, (mentre godono della libertà di pensiero....).

La seconda parte riconosce realisticamente che questa libertà può incontrare limitazioni dovute a ragioni finanziarie, alla protezione della proprietà intellettuale nell'industria, ma anche a circostanze particolari di ricerca quali la supervisione, l'orientamento e la gestione.

E' il caso del post-doc che deve fare la ricerca impostagli dal suo supervisore nell'ambito degli obiettivi del finanziamento ricevuto.

Il paragrafo sulla *“Responsabilità professionale”* inizia con l'affermazione che i ricercatori dovrebbero impegnarsi a garantire che i loro lavori siano *utili per la società e non riproducano ricerche già effettuate altrove*.

Se è giusto richiedere l'impegno, non sempre rispettato, di non riprodurre ricerche già effettuate, e come richiesto più sotto, di evitare il plagio e rispettare la proprietà intellettuale, su quale base si può garantire che il proprio lavoro sia utile alla società? Ampliare *“le frontiere della conoscenza scientifica”* come affermato nel precedente paragrafo sulla *“Libertà di ricerca”* è sempre utile alla società?

La risposta dipende dalla impostazione filosofica e religiosa della società e dall'uso che può essere fatto della conoscenza.

I paragrafi successivi, dedicati al *“Comportamento Professionale”*, agli *“Obblighi Contrattuali e Legali”*, alla *“Responsabilità*

Finanziaria” e la *“Buona Condotta nel Settore della Ricerca”*, contengono una serie di norme che dovrebbero fare abitualmente parte del comportamento professionalmente corretto di ogni ricercatore onesto di *“comprovata”* esperienza. Sarebbe bene che venissero fatti conoscere ai giovani che entrano nel mondo della ricerca.

In particolare sarebbe utile insegnare che i *“ricercatori finanziati con fondi pubblici sono responsabili dell'utilizzo efficace del denaro dei contribuenti.....”*

Ciò in realtà vale anche per i fondi di enti privati. E' inoltre interessante che nelle norme di *“Buona Condotta”* sia ricordato di istituire strategie di *back up* adeguate per evitare le conseguenze di incidenti gravi legati alle tecnologie delle informazioni.

Forse anche alcuni di noi di *“comprovata esperienza”* dovrebbero attenersi più rigorosamente a questa norma. Nel paragrafo dedicato alla *“Diffusione e valorizzazione dei risultati”* mentre si raccomanda che essi siano *comunicati, diffusi, se del caso commercializzati*, si riconosce anche che ciò deve avvenire conformemente alle *prescrizioni contrattuali*.

Ciò si riferisce al problema della limitazione imposta alla pubblicazione di importanti risultati di ricerca ottenuti da laboratori universitari nell'ambito di contratti con industrie private. Il paragrafo sui *“Rapporti con i supervisori”* codifica quelli che dovrebbero essere i rapporti fra i giovani dottorandi, borsisti, post-doc e i loro supervisori.

Sono norme applicate da molti docenti che ben sanno quanto sia importante per lo sviluppo dei giovani e gratificante una fre-

quente interazione con il loro supervisore, ma che sono talvolta trascurate dai più giovani quando si tratta di rispetto delle scadenze, tappe e consegne dei risultati. L'importanza del ruolo di supervisori, o *mentori*, dei ricercatori di *“comprovata”* esperienza è ribadita anche nel paragrafo *“Doveri di Supervisione e gestione”*.

Infine nel paragrafo *“Sviluppo professionale continuo”*, vi è la non mai abbastanza ribadita constatazione che *“i ricercatori dovrebbero cercare di perfezionarsi, aggiornando ed ampliando le loro competenze e conoscenze”*.

Sappiamo come ciò dipenda non solo dall'impegno individuale del ricercatore ma anche dal contesto nel quale opera e dal carico didattico che gli è affidato (vedi moltiplicarsi dei corsi di laurea nelle nostre Università).

I *“Principi generali e requisiti validi per i datori di lavoro e i finanziatori”* sono pienamente condivisibili ma non sempre facilmente attuabili.

Mi limiterò a menzionare quelli che ritengo più importanti a cominciare dalla dichiarazione che *“tutti i ricercatori che hanno abbracciato la carriera di ricercatore devono essere riconosciuti come professionisti ed essere trattati di conseguenza”* e che è dovere dei datori di lavoro e/o finanziatori di *“non discriminare i ricercatori in base al genere, età, origine etnica, nazionale o sociale.....”* principio su cui tutti concordiamo a parole ma non sono sicuro che rispettiamo sempre nella pratica. Indubbiamente difficile da parte dei datori di lavoro e/o finanziatori attenersi al paragrafo *“Ambiente di Ricerca”* che afferma che dovrebbero essere garantiti *“un ambiente di ricerca e di formazione il più stimolante possibile e in grado di offrire*

attrezzature, apparecchi e opportunità adeguate.....”.

Tutti sappiamo come ciò manchi in molte Università e industrie in Italia e ancora più nei paesi dell'Europa dell'Est che sono recentemente diventati parte dell'Unione Europea o lo diventeranno nel 2007.

Se nel nostro paese vi è, soprattutto a livello Universitario, una buona aderenza alle richieste contenute nel paragrafo “Condizioni di Lavoro” in termini di flessibilità, maternità, periodi sabbatici, siamo ben lontani da veder garantite “Stabilità e continuità dell'Impiego” e “*condizioni giuste e attrattive in termini di finanziamento e/o salario comprese misure di previdenza sociale adeguate e giuste*” auspiccate nel paragrafo “Finanziamenti e salari”.

Se l'“Equilibrio di genere” è abitualmente rispettato, anzi nei nostri laboratori ci sono oggi più donne che uomini, le strategie per lo “Sviluppo professionale” forse esistono nell'industria e in quanto a “*i mentori destinati a fornire sostegno e orientamento per lo sviluppo umano e professionale dei ricercatori.....contribuendo ridurre eventuali insicurezze circa il loro futuro professionale*” forse si allude al ruolo che ogni bravo docente dovrebbe esercitare nei riguardi dei giovani che a lui si affidano all'inizio delle loro carriere, ruolo che l'Università italiana rende sempre più aleatorio.

Sul “Valore della mobilità” siamo tutti d'accordo. Essa dovrebbe essere *geografica, inter-settoriale, inter-e transdisciplinare e virtuale nonché della motilità tra il settore pubblico e privato.*

La mobilità virtuale, nell'ambito di reti informatiche, mi sembra ormai diffusa, quella tra settore pubblico e privato nel nostro

paese è sempre stata molto scarsa e prevalentemente unidirezionale, dal pubblico al privato.

Gli strumenti amministrativi per la mobilità non sono mai facili e la mobilità dei ricercatori dai paesi extraeuropei verso l'Italia è stata resa quasi impossibile dalle recenti leggi sull'immigrazione.

Sorvolo, per ragioni di spazio, su paragrafi come “L'Accesso alla formazione alla ricerca e alla formazione continua” i “Diritti di proprietà intellettuale”.

Il paragrafo “Co-autore” è *un giusto invito a concedere ai ricercatori, compresi quelli all'inizio della carriera, il diritto ad essere riconosciuti ed elencati e/o citati come co-autori di pubblicazioni, brevetti ecc. e di pubblicare i loro risultati in modo autonomo dai loro supervisor.*

Cosa si intenda per autonomia dai supervisor non mi è chiaro. Quali caratteristiche e compiti i supervisor dovrebbero avere è indicato in un apposito paragrafo intitolato “Supervisione” .

L'“Insegnamento” è considerato *un mezzo essenziale per strutturare e diffondere le conoscenze e dovrebbe pertanto essere considerato un'opzione valida nel percorso professionale dei ricercatori.* Su questo siamo tutti d'accordo, come pure sul fatto che *gli impegni legati all'insegnamento non dovrebbero impedire.....di svolgere attività di ricerca e che ...i compiti di insegnamento siano adeguatamente remunerati...*

Che tutti i ricercatori, anche quelli di comprovata esperienza, debbano essere valutati periodicamente dai loro datori di lavoro e/o finanziatori, mediante comitati indipendenti, anche internazionali, come auspicato nel paragrafo “Sistemi di Valutazione”, è un principio che si sta lentamente

facendo strada anche nel nostro paese ma la sua reale attuazione incontra l'ostacolo del clientelismo e della politicizzazione dell'ambiente scientifico italiano.

Tutti i Principi descritti dettagliatamente nella Carta dei Ricercatori e nel Codice di Condotta sono oggetto di 14 Raccomandazioni della Commissione Europea ai Governi degli stati membri che dovrebbero periodicamente informare la Commissione dei provvedimenti presi, purtroppo *su base volontaria*, per perfezionare i meccanismi di assunzione dei ricercatori, creare prospettive di carriera migliori e più visibili in modo da sviluppare un atteggiamento positivo del pubblico nei riguardi della professione di ricercatore e attirare in questo modo i giovani.

I Governi sono invitati inoltre a introdurre i sistemi di valutazione, a servirsene per fissare criteri per i sistemi di finanziamento nazionali e regionali, adottandoli per procedure di audit e valutazione e a facilitare la mobilità dei ricercatori per contribuire all'ambizioso programma di far sì che la *Comunità diventi l'economia basata sulla conoscenza più competitiva e dinamica del mondo entro il 2010.*

Guardando la ricerca farmacologica universitaria e industriale in Italia e la situazione dei nostri giovani ricercatori, ci si può chiedere quanto i nostri governi si adeguino a queste Raccomandazioni e se il contributo principale dell'Italia continuerà ad essere quello di preparare giovani ricercatori e lasciarli emigrare negli altri paesi europei o negli Stati Uniti, con una perdita netta per la nostra economia.

* Le frasi e espressioni in corsivo sono riportate integralmente dal testo del Documento ■

Cellule Staminali e Rigenerazione Cardiaca

(Carlo Ventura)

Le cellule staminali rappresentano elementi "pluripotenti" responsabili sia dello sviluppo di organi e apparati durante la vita embrionale, sia del mantenimento dell'integrità morfo-funzionale di alcuni tessuti nell'individuo adulto.

La morte cellulare insorgente nel contesto di patologie degenerative acute o croniche comporta conseguenze cliniche in buona parte dipendenti dalle capacità rigenerative del tessuto danneggiato. Alcuni tessuti, come quello cardiaco, già nella fase neonatale della vita perdono del tutto o in gran parte la loro capacità rigenerativa.

Così, la morte di cellule miocardiche in seguito ad un infarto cardiaco o a malattie ereditarie del cuore (cardiomiopatie) può sfociare in un quadro di "scompenso cardiaco" grave, dovuto al fatto che le cellule cardiache che sopravvivono al danno sono incapaci di riparare il tessuto lesa.

Per milioni di persone, la progressione verso lo scompenso cardiaco ricorda inesorabilmente che nessuno dei trattamenti farmacologici oggi disponibili riesce a sostituire la perdita di cellule miocardiche vitali e contrattili. In questo contesto, l'idea di riparare il miocardio danneggiato con cellule staminali in grado di differenziarsi in "cardiomiociti" ed in cellule endoteliali, essenziali nel processo di "vasculogenesi", potrebbe rappresentare l'unica ipotetica alternativa al trapianto cardiaco o al progressivo deterioramento della qualità di vita del cardiopatico grave.

Sono stati di recente delineati importanti meccanismi molecolari responsabili del processo di cardiogenesi, ossia di orientamento e differenziamento verso un fenotipo miocardico, in cellu-

le staminali embrionali di topo (1-5). Inoltre, sempre nel topo, è stato possibile rigenerare tessuto cardiaco danneggiato da un infarto sperimentale mediante cellule staminali isolate dal midollo osseo (6,7) e sono state isolate cellule staminali nello stesso tessuto cardiaco adulto (8).

Pertanto, più studiamo le cellule staminali e più queste ci sembrano un "laboratorio" capace di alchimie complesse ed ancora da decifrare sono i meccanismi che portano a sviluppare architetture e funzioni cellulari specifiche a partire da una cellula indifferenziata che ancora non assomiglia a nessuno degli elementi che troveremo a livello embrio-fetale e tanto meno nella vita adulta.

Oggi sappiamo che il midollo osseo contiene "cellule staminali adulte" e fra queste le cellule staminali mesenchimali (hMSC). Le hMSC hanno mostrato una "plasticità" di gran lunga superiore a quanto inizialmente ipotizzato, differenziandosi in cellule ossee, cartilaginee, in epiteli cutanei e corneali. Numerose evidenze sperimentali indicano un potenziale cardiogenetico in hMSC (9,10). Le hMSC sono state rinvenute anche in tessuti alternativi al midollo osseo, quali la polpa dentaria (11) e le membrane fetali della placenta a termine (12,13).

Quest'ultima popolazione cellulare sembra essere più ancestrale e dotata di capacità proliferative e di autorinnovamento particolarmente spiccate. Un aspetto di estremo interesse è rappresentato dal fatto che le hMSC isolate dal midollo osseo o da fonti alternative non diano luogo a fenomeni di rigetto in seguito a trapianto eterologo, anche in specie diverse dall'uomo (12,13). Questa caratteristica potrebbe consentire, in un immediato futuro, di

studiare eventuali processi riparativi innescati da cellule staminali umane in modelli sperimentali animali di danno d'organo.

Le potenzialità differenziative e di "autorinnovamento" delle cellule staminali hanno recentemente suggerito un nuovo approccio al danno tissutale, quello della "terapia cellulare".

Il successo della terapia cellulare dipenderà dalla comprensione dei meccanismi molecolari responsabili dell'induzione e del mantenimento di differenzamenti specifici nelle cellule staminali. La maggior parte di tali meccanismi resta attualmente sconosciuta.

Le implicazioni della scoperta degli eventi molecolari che governano l'orientamento fenotipico delle cellule staminali risultano immediatamente evidenti nella prospettiva di una terapia cellulare dello scompenso cardiaco.

In questo contesto, un'area di ricerca in rapido sviluppo è rappresentata dalla comprensione degli effetti indotti da modificazioni cosiddette epigenetiche, quali l'acetilazione di istoni e la metilazione del DNA, sulla trascrizione genica.

Si tratta in ultima analisi degli eventi molecolari che controllano l'espressione dei nostri geni e, nel caso delle cellule staminali, l'espressione di quei geni che guidano la cellula a trasformarsi in un elemento specializzato, come una cellula miocardica o endoteliale. L'isolamento e la caratterizzazione di molecole chiave coinvolte in tali "scelte differenziative" indica che una varietà di fattori cooperano nella costruzione di vasti complessi molecolari che dirigono l'assemblaggio di specifiche "architetture" dell'intero genoma capaci a loro volta di

regolare la "crescita" e il "differenziamento" cellulare.

In particolare, il passaggio da uno stato di "totipotenza" ad una condizione di orientamento differenziativo potrebbe essere spiegato, almeno in parte, dall'insorgenza di complessi rimodellamenti della struttura cromatinica.

L'acetilazione di istoni è stata a lungo associata all'attivazione trascrizionale e ad un incremento delle capacità differenziali *in toto* di cellule multipotenti.

Le risposte cellulari associate ad iperacetilazione istonica sono risultate essere fortemente potenziate in presenza di agenti demetilanti (inibitori delle metiltransferasi) quali la 5-aza-2'desossicitidina.

Il futuro della terapia cellulare e della stessa medicina rigenerativa dipenderà quindi in maniera sostanziale dalla sintesi e dallo sviluppo di molecole innovative a "logica differenziativa", capaci di "forzare" la crescita delle cellule staminali verso percorsi ad elevata resa differenziativa specifica.

Al riguardo, abbiamo recentemente sviluppato composti di acido ialuronico con acido retinoico e acido butirrico, che hanno indotto l'attivazione di profili di espressione genica responsabili del differenziamento cardiaco in cellule embrionali staminali totipotenti murine (14). Gli effetti prodotti a livello trascrizionale da questi composti si sono tradotti in un considerevole aumento della resa del processo cardiogenetico.

Questi risultati dimostrano per la prima volta che il programma differenziativo delle cellule staminali può essere chimicamente modificabile senza ricorrere a procedimenti complessi e potenzialmente rischiosi di trasferimento genico mediante vettori virali.

Tale scoperta potrebbe aprire la strada verso approcci innovativi di bioingegneria tissutale e rigenerazione miocardica.

Le cellule staminali sono per

loro natura orientate a formare un individuo adulto. Cellule staminali isolate dall'adulto potrebbero riparare organi e tessuti trasformandoci almeno in parte in un organismo giovane, come quello di un bambino. Anche se questo è quanto lascerebbe intravedere la "medicina rigenerativa", molta strada resta ancora da fare. Sarà necessario coagulare gli sforzi di biologi cellulari, chimici, fisici, ingegneri, e clinici per espandere le nostre conoscenze sugli aspetti fondamentali della biologia delle cellule staminali. Se tali sforzi avranno successo, le cellule staminali potranno diventare uno strumento efficace per migliorare la qualità della vita di milioni di pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

Bibliografia

1. Ventura C, Maioli M. Opioid peptide gene expression primes cardiogenesis in embryonal pluripotent stem cells. *Circ Res.* 2000;87:189-94.
2. Ventura C, Zinellu E, Maninchedda E, Fadda M, Maioli M. Protein kinase C signaling transduces endorphin-primed cardiogenesis in GTR1 embryonic stem cells. *Circ Res.* 2003;92:617-22.
3. Ventura C, Zinellu E, Maninchedda E, Maioli M. Dynorphin B is an agonist of nuclear opioid receptors coupling nuclear protein kinase c activation to the transcription of cardiogenic genes in GTR1 embryonic stem cells. *Circ Res.* 2003;92:623-9.
4. Ventura C, Maioli M, Asara Y, Santoni D, Mesirca P, Remondini D, Bersani F. Turning on stem cell cardiogenesis with extremely low frequency magnetic fields. *FASEB J.* express article 10.1096/fj.04-2695fje. Published online October 26, 2004.
5. Ventura C, Maioli M, Asara Y, Santoni D, Mesirca P, Remondini D, Bersani F. Turning on stem cell cardiogenesis with extremely low frequency magnetic fields. *FASEB J.* 2005;19:155-7.
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Anversa P. Bone mar-

- row cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701-5.
7. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10334-44
8. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;114:763-76.
9. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation.* 2002;105:93-8.
10. Rangappa S, Entwistle JW, Wechsler AS, Kresh JY. Cardiomyocyte-mediated contact programs human mesenchymal stem cells to express cardiogenic phenotype. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:124-132.
11. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:13625-30.
12. Bailo M, Soncini M, Vertua E, Signoroni PB, Sanzone S, Lombardi G, Arienti D, Calamanti F, Zatti D, Paul P, Albertini A, Zorzi F, Cavignani A, Candotti F, Wengler GS, Parolini O. Engraftment potential of human amnion and chorion cells derived from term placenta. *Transplantation.* 2004;78:1439-48.
13. In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, Kanhai HH. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells.* 2004;22:1338-45.
14. Ventura C, Maioli M, Asara Y, Santoni D, Scarlata I, Cantoni S, Perbellini A. Butyric and retinoic mixed ester of hyaluronan: A novel differentiating glycoconjugate affording a high-throughput of cardiogenesis in embryonic stem cells. *J Biol Chem.* 2004;279:23574-79.

Progetto di Cessazione del Fumo

(Patrizia Romualdi)

Il Progetto Cessazione del Fumo è nato circa un anno fa da un'idea di collaborazione tra la Società Italiana di Farmacologia e la Società Italiana di Medicina Generale, per attuare un programma di alta formazione scientifica sulla problematica "Cessazione del fumo".

Perché si è sentita questa necessità ?

Perché il fumo è la prima causa di morte evitabile nel mondo industrializzato (questi i dati dell'OMS). Perché il fumo ha due valenze: da un lato è fonte e causa di patologie gravi di tipo tumorale di per sé e, dall'altro, è uno dei più importanti fattori di rischio di altre patologie anch'esse gravi come quelle cardiocircolatorie (che sono al primo posto nel mondo).

Terzo aspetto: il fumo è stato sottovalutato per anni e considerato come una brutta abitudine, ma in realtà determina una vera e propria dipendenza, al pari di altre sostanze d'abuso.

Per tutti questi motivi, è necessario che gli operatori sanitari, *in primis* i medici di medicina generale, mettano in opera tutti gli strumenti necessari per una vera e propria azione di convincimento a smettere di fumare nei confronti dei loro assistiti che fumano.

I medici devono dare loro assistenza, devono fare interventi motivazionali e, se necessario, anche specialistici.

Non esiste una ricetta precisa

con un metodo standard per convincere i fumatori a smettere, perché ognuno di loro rappresenta un caso a sé, ma è pur vero che sicuramente esistono alcune regole generali che, se seguite, possono essere d'ausilio nella lotta contro il fumo.

Per tutto questo, e con lo scopo di fare formazione di operatori sanitari, abbiamo dato la nostra disponibilità a collaborare tra più persone, per fare in modo che i medici partecipanti a questo programma potessero trovare utili spunti alla realizzazione della loro attività medica, inquadrata negli intenti di un Servizio Sanitario Nazionale e per un suo miglioramento in termini di efficacia e quindi di risultato.

Nel periodo settembre-dicembre 2006, in numerose città italiane (Padova, Firenze, Roma, Cagliari, Bologna, Palermo, Bari, Milano, Napoli) si sono svolti questi programmi che sono stati organizzati da membri della SIF (solitamente i Soci SIF che in quelle città si occupano di ricerca sulle dipendenze) con la partecipazione di Rappresentanti della SIMG e con il contributo educativo di Pfizer Italia.

I Relatori invitati si sono avvicendati nelle diverse sedi contribuendo validamente alla riuscita scientifica del Programma; la loro preparazione professionale e le loro competenze nel campo hanno interessato e convinto i partecipanti.

Tra le diverse sedi Cagliari e Bari hanno spiccato per l'altissima affluenza di medici iscritti al

Corso. Altre sedi hanno riscosso un successo più contenuto ma evidente, ed infine alcune sedi purtroppo hanno deluso le aspettative di chi si è speso tanto per l'organizzazione.

Molte possono essere le ragioni della bassa affluenza: la maggior disponibilità e offerta di Corsi con crediti ECM e la loro contemporaneità hanno, in alcune città, scoraggiato molti.

Se devo esprimere un parere come membro della SIF, questo è sicuramente positivo per ciò che riguarda l'impegno messo dalla SIF nella realizzazione di questo Corso, per quello messo dai Relatori e per le vivaci discussioni che si sono scatenate al termine della giornata.

Il mio personale giudizio per il risultato ottenuto a Bologna è di soddisfazione per la buona riuscita scientifica del Corso, per l'interesse riscosso, per l'ampia discussione e la vivacità dei Medici presenti abbastanza numerosi e responsabili.

In conclusione, ritengo che queste iniziative siano molto utili e doverose per chi opera in campo professionale sanitario e, anche se la collaborazione tra le parti sia, diciamo, ancora da perfezionare, questa esperienza ha rappresentato un primo passo per la realizzazione della Cessazione del Fumo. Dobbiamo sicuramente proseguire su questa strada e sono certa che in futuro questo impegno congiunto della SIF e della SIMG produrrà risultati significativi.

La Qualità dell'Aria Indoor and Outdoor: le Implicazioni per il Fumo di Tabacco

(Giovanni Invernizzi, Ario Ruprecht, Germano Bettoncelli, Roberto Boffi)

La qualità dell'aria indoor e outdoor è un bene prezioso e, quando risulta inquinata da polveri o da gas tossici, risulta essere un fattore di rischio ben conosciuto per malattie respiratorie e cardiovascolari ¹.

E' soprattutto l'aerosol di polveri sottili, quelle più piccole di 10 micron di diametro (le cosiddette polveri sottili o PM₁₀) a essere causa di un aumento della morbilità e mortalità direttamente proporzionale alle sue concentrazioni: è stato calcolato da numerosi laboratori e confermato recentemente da un gruppo interdisciplinare, che per un aumento di 10 mcg/m³ di PM₁₀ nell'aria ambiente, si assiste a un aumento della mortalità generale nei giorni immediatamente successivi dello 0.5% ².

Il motivo di questo effetto consiste nel fatto che le polveri sottili sono costituite da nuclei di carbonio attorno ai quali si legano sostanze tossiche, cancerogene e ossidanti ³, e che, date le loro dimensioni infinitesimali, raggiungono le regioni più periferiche dei polmoni, depositandosi con un'efficienza molto elevata: in uno studio recente si è visto che a ogni atto respiratorio la percentuale di polveri ambientali di diametro compreso tra 0.3 e 1 micron che resta depositata nel polmone è di circa il 50% ⁴, e si tratta di centinaia di migliaia di particelle per ogni atto respiratorio, nella migliore delle ipotesi.

Per questo motivo da anni sono in vigore i limiti di legge sull'inquinamento outdoor, che in Europa utilizzano appunto i livelli di PM₁₀, mentre negli USA si è prefe-

rito fare riferimento alle concentrazioni di PM_{2.5}, cioè alle polveri composte da particolato di dimensioni inferiori a 2.5 micron di diametro, che sono in realtà le vere polveri respirabili, in quanto in grado di raggiungere le parti più periferiche dell'apparato respiratorio, e i cui limiti sono stati fissati a 15 mcg/m³ su base annua, e 65 mcg/m³ su base giornaliera.

Tuttavia, a fronte di questa attenzione per l'ambiente esterno, l'inquinamento indoor nelle nostre case non è mai stato affrontato sistematicamente con una regolamentazione ufficiale, mentre i luoghi di lavoro, specialmente nella grande industria, sono tutelati dalle normative della Legge 626 e da altri regolamenti specifici.

La qualità dell'aria indoor è un

Tabella 1. Qualità dell'aria negli ambienti chiusi e all'aperto in funzione del fumo di sigaretta durante il Congresso della Società Europea Respiratoria, Copenhagen, settembre 2005

SITI	PM _{2.5} mcg/m ³ (media±SD)	Qualità dell'aria
Rilevamenti ufficiali centro Copenhagen 24 ore	7.2 (0.5)	
Outdoor autostrada dalla città al congresso	4.6 (0.7)	
Outdoor parcheggio del Congresso	6.0 (1.7)	
Indoor nei locali del Congresso (non fumatori))	3.0 (0.9)	
Outdoor sotto la tettoia dell'ingresso (fumatori)	17.8 (7.5)	
Indoor ristorante "tipico" danese (fumatori)	165.1 (8.5)	



Ottima



Moderatamente buona



Molto pericolosa

indice importante di salute, in quanto si stima che le persone trascorrono circa il 65% della loro giornata nei locali chiusi⁵.

Il livello di inquinamento outdoor determina la qualità dell'aria di base negli interni a causa delle infiltrazioni di aria che rapidamente mettono in equilibrio i due compartimenti; ma le attività di combustione domestiche aggiungono quantità di inquinanti all'interno che possono moltiplicare il background dato dall'aria esterna fino a cento volte⁶.

E' stato dimostrato che la frittura o la cottura della carne alla griglia comportano la produzione di elevatissime concentrazioni indoor di PM, per le quali i sistemi di ventilazione comuni non sono molto efficaci⁷.

Tuttavia in presenza di fumo di olio bruciato (o del fumo del caminetto) si punta al massimo la manopola dell'aspiratore, o si aprono le finestre per qualche minuto per "cambiare l'aria" (da notare che occorrono almeno 20 minuti per rimuovere il PM con questo tipo di ricambio d'aria).

Nessuna misura invece si prende, in genere, per quanto riguarda il fumo di sigaretta: è tale l'abitudine a questo tipo di inquinante che si è introdotto nella cultura delle famiglie di ogni ceto sociale nell'ultimo secolo, che spesso l'atmosfera fumosa - da sigaretta - è ritenuta gradevole e addirittura "trendy"⁸.

Purtroppo le sigarette producono un'elevata concentrazione di inquinanti, soprattutto particolato fine, che ha fruttato al fumo ambientale di tabacco (Environmental Tobacco Smoke, ETS) la palma come maggior inquinante indoor⁹.

Al punto che l'inquinamento indoor a causa dell'ETS è spesso molto più elevato di quello outdoor provocato sostanzialmente dal traffico veicolare e dalle centrali di riscaldamento.

Inoltre, se compariamo la produzione di polveri sottili a parità di tempo da parte di una sigaretta accesa che si consuma nel portacenere con quelle emesse da un motore diesel Euro3 in posizione di folle, scopriamo che la sigaretta supera di circa 10 volte il motore¹⁰.

E questo è intuitivo, in quanto la combustione del tabacco è ampiamente incompleta, ed è tale proprio al fine di generare fumo. Dunque niente di sorprendente, se non che, mentre anche l'industria automobilistica negli ultimi anni si è presa cura dei problemi dell'inquinamento migliorando notevolmente le emissioni¹¹, gli sforzi dell'industria del tabacco per produrre sigarette senza fumo sono falliti a causa dello scarso gradimento delle sigarette senza fumo (vedi il caso di "Eclipse")¹².

Così ci si trova in situazioni come quella di una città con un'ottima qualità dell'aria ambiente come Copenhagen (PM_{2,5} media giornaliera di 7.2 mcg/m³, invidiabile, anche per merito delle centomila biciclette per strada a ogni ora del giorno), che contrasta con un inquinamento elevatissimo indoor nei locali pubblici a causa della mancanza di una legge adeguata come quella italiana¹³.

Un'occasione per comparare l'inquinamento da ETS con quello ambientale outdoor - anche nei luoghi pubblici all'aperto (tipo i patio che vanno di moda anche d'inverno riscaldati da termofori a stelo nei centri delle città) - , è stata offerta dal Congresso della European Respiratory Society

(ERS) che si è tenuto nella capitale danese nel settembre 2005¹⁴.

L'osservatorio era interessante dal punto di vista comportamentale, in quanto ha permesso di verificare l'adesione dei medici congressisti (pneumologi e medici di medicina generale, prevalentemente) al divieto di fumare nei locali del congresso, secondo la scelta politica del consiglio direttivo dell'ERS stessa.

I risultati sono riassunti nella Tabella 1. Come si può vedere Copenhagen gode proprio di un'ottima qualità dell'aria, che si pone all'interno della fascia ottimale secondo le linee guida americane in materia¹⁵: sia il centro città che l'autostrada, così come il parcheggio davanti alla sede del congresso avevano concentrazioni di PM_{2,5} inferiori a 12.5 mcg/m³.

"Gravemente pericolosa" invece risultava l'aria all'interno di uno dei migliori ristoranti del centro cittadino, a causa di decine di fumatori e di sistemi di ricambio d'aria del tutto assenti: 165 mcg/m³ di PM_{2,5} sono davvero tanti, e si dibatte attualmente sulla possibilità che simili "picchi" di esposizione possano essere lesivi anche per brevi periodi¹⁶.

Lo studio ha permesso di verificare anche che il fumo ristagna nei patio dove i congressisti andavano a fumare, che alla luce di queste esperienze, non andrebbero considerati luoghi all'aperto: infatti la qualità dell'aria era significativamente di qualità più scadente rispetto a quella cittadina [PM_{2,5} 17.8 (7.5) mcg/m³].

Queste recenti osservazioni confermano che il fumo di tabacco è la principale fonte di inquinamento indoor (e anche negli spazi outdoor tipo patio): dato che passiamo

in media il 65% della nostra giornata nei locali chiusi, il rispetto della salute nostra e degli altri come dettato dalla legge Sirchia deve essere totale e condiviso. Anche per i 10 motivi illustrati in

tabella 2, che rappresentano il Decalogo dello splendido documento "Lifting the smokescreen" (Solleviamo la cortina di fumo) appena redatto da Cancer Research UK, European Respiratory Society,

Institut National du Cancer ed European Heart Network, disponibile online come articolo completo al seguente indirizzo: http://www.ersnet.org/ers/show/default.aspx?id_attach=13509.

Tabella 2. Lifting the smokescreen: 10 reasons for going smokefree

1	Il fumo passivo uccide ed è dannoso per la salute
2	Ogni lavoratore ha il diritto di essere tutelato dall'esposizione al fumo di tabacco
3	E' dimostrato scientificamente che la ventilazione degli ambienti non protegge dall'esposizione al fumo passivo
4	Le leggi anti-fumo non provocano danni di tipo economico
5	La libertà di scelta include la responsabilità di non nuocere agli altri
6	I cittadini sono a favore delle leggi anti-fumo
7	I cittadini rispettano le leggi anti-fumo
8	Ci siamo riusciti altrove. Ci si può riuscire in ogni Paese
9	E' un intervento di igiene pubblica altamente costo-efficace
10	La smoking policy funziona se è completa e condivisa

Bibliografia

1. Kunzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J.* 2002; 20: 198-209.
2. Dockery, D. W., and Pope, C. A. Acute Respiratory Effects of Particulate Air Pollution. *Ann Rews Public Health* 1994; 15:107-32.
3. Lighty JS, Veranth JM, Sarofim AF. Combustion aerosols: factors governing their size and composition and implications to human health. *J Air Waste Manag Assoc.* 2000; 50:1565-618; discussion 1619-22. Review.
4. Invernizzi G, Boffi R, Ruprecht A, Barnes PJ, Kharitonov S, Paredi P. Real-time measurement of particulate matter deposition in the lung. *Biomarkers*, 2006. In press.
5. Brasche S, Bischof W. Daily time spent indoors in German homes—baseline data for the assessment of indoor exposure of German occupants. *Int J Hyg Environ Health.* 2005; 208:247-53.
6. Invernizzi G, Ruprecht A, Mazza R, Majno E, Rossetti E, Paredi P, Boffi R. Real-time measurement of indoor particulate matter originating from environmental tobacco smoke: a pilot study. *Epidemiol Prev.* 2002; 26:2-6.
7. Olson DA, Burke JM. Distributions of PM2.5 source strengths for cooking from the Research Triangle Park particulate matter panel study. *Environ Sci Technol.* 2006; 40:163-9.
8. Dozier DM, Lauzen MM, Day CA, Payne SM, Tafoya MR. Leaders and elites: portrayals of smoking in popular films. *Tob Control.* 2005; 14:7-9.
9. Repace JL, Lowrey AH. Indoor air pollution, tobacco smoke, and public health. *Science;* 1980; 208:464-72.
10. Invernizzi G, Ruprecht A, Mazza R, Rossetti E, Sasco A, Nardini S, Boffi R. Particulate matter from tobacco versus diesel car exhaust: an educational perspective. *Tob Control.* 2004; 13:219-21.
11. Cadle SH, Mulawa P, Hunsanger EC. Light-duty motor vehicle exhaust particulate matter measurement in the Denver, Colorado, area. *J Air Waste Manage Assoc* 1999; 49:164-74.
12. Caraballo RS, Pederson LL, Gupta N. New tobacco products: do smokers like them? *Tob Control.* 2006; 15:39-44.
13. Denmark Law about Smoke-free Environments on Public Premises, Means of Transportation and the like Law nr.436 of 06/01/1995. Available online: http://apps.nccd.cdc.gov/nations/legislation/TextFiles/Denmark_13.htm.
14. Boffi R, Ruprecht A, Mazza R, Ketzel M, Invernizzi G. A day at ERS Congress 2005: passive smoking influences both indoor and outdoor air quality. *ERJ*, 2006. *Eur Resp J*, 2006; 27: 862-3.
15. Guideline for reporting of daily air quality—air quality index (AQI) United States Office of Air Quality EPA-454/R-99-010 Environmental Protection Planning and Standards July 1999 Agency Research Triangle Park, NC 27711.
16. Michaels RA, Kleinman MT. Incidence and Apparent Health Significance of Brief Airborne Particle Excursions. *Aerosol Science Technology* 2000; 32:93-105.

Disassuefazione e Pazienti: il Ruolo delle Associazioni

(Mariadelaide Franchi)

Il fumo viene ritenuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità la principale causa delle morti evitabili nel mondo, dato che è certamente legato alla patogenesi di vari tumori e di malattie croniche potenzialmente invalidanti e mortali.

Ogni fumatore dovrebbe essere indotto a smettere di fumare attraverso una specifica assistenza, che può variare da un efficace e convincente intervento motivazionale per il fumatore "sano" fino ad una mirata assistenza specialistica per il fumatore con patologie, tra cui la BPCO e l'asma.

Obiettivo primario del progetto "Cessazione del fumo" della Società Italiana di Farmacologia è di fornire una adeguata formazione-informazione agli operatori sanitari, affinché intervengano per migliorare la salute della comunità attraverso appropriati programmi di disassuefazione dal fumo.

L'Associazione Italiana Pazienti BPCO e Federasma hanno preso parte alle riunioni con la volontà di testimoniare la loro incessante attività volta a promuovere iniziative concrete per la lotta al fumo attivo e passivo.

Le iniziative di prevenzione risalgono al 1994, anno di costituzione di Federasma, con l'organizzazione della prima Giornata Nazionale del Respiro; a

questa si sono aggiunti numerosi e importanti altri progetti, in particolare la Giornata Mondiale dell'Asma, celebrata per la prima volta l'11 dicembre 1998, la Giornata Mondiale senza Fumo e la Giornata Mondiale BPCO.

In tutti questi anni è stata svolta una serie di azioni di sensibilizzazione, di prevenzione e di educazione nei confronti dei cittadini in generale, a cominciare dalle scuole, nei confronti degli allergici, asmatici e malati con BPCO e nei confronti di coloro che, nonostante la malattia, continuano a fumare.

La conoscenza della spirometria, ad esempio, come esame indispensabile ad una corretta diagnosi della gravità della malattia e della sua progressione è stata e continuerà ad essere un obiettivo primario delle Associazioni impegnate nella sensibilizzazione dei cittadini ad un maggiore "rispetto del respiro".

Tra i grandi progetti deve anche essere ricordato il lavoro svolto nell'ambito dell'EFA (la federazione europea delle associazioni dei malati allergici e respiratori), nel settore della qualità dell'aria nei luoghi confinati, che ci ha consentito di sviluppare due importanti studi sulla qualità dell'aria nelle scuole e nelle abitazioni con un finanziamento della Commissione europea.

Il nostro Ministero della Salute ha peraltro costituito una Commissione su questo tema e ha prodotto una documentazione molto utile (per es. nel Piano Sanitario Nazionale).

Le Associazioni in genere non organizzano programmi di disassuefazione dal fumo ma svolgono attività di informazione, di supporto diretto al malato, al quale si suggerisce di rivolgersi al proprio medico curante e ai Centri Antifumo, attraverso i numeri verdi **800 554088** dell'ISS e **800 998877** SOS Fumo della Lega Tumori.

In conclusione, il riconoscimento del rilievo epidemiologico e sociale delle malattie respiratorie nel Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 è un ulteriore passo importante ed un obiettivo centrato, dopo la divulgazione della Legge per la tutela della salute dei non fumatori (*Art. 51 della Legge 16 gennaio 2003 n. 3, pubblicata in G.U. 20 gennaio 2003, n. 15*)

Si tratta ora di definire strategie e raccomandazioni per lottare contro i rischi legati al fumo di sigaretta, attraverso l'effettiva traduzione nella realtà delle acquisizioni scientifiche e il potenziamento di un network operativo contro i fattori di rischio respiratorio (tra cui in primo luogo il fumo).

Farmaci e Paziente Anziano a Firenze

(Pierangelo Geppetti, Giulio Masotti, Roberto Padrini, Giampaolo Velo)

Nell'ambito delle iniziative della Sezione di Farmacologia Clinica della nostra società è stato organizzato insieme alla Società Italiana di Gerontologia e Geriatria il convegno su 'Farmaci e Paziente Anziano.

Le Basi Farmacologiche della Terapia Personalizzata' che si è tenuto a Firenze il 29-30 Settembre 2006. L'idea degli organizzatori è stata che l'importanza clinica, sociale ed economica dell'uso dei farmaci nella popolazione generale si concentra particolarmente nella popolazione anziana.

Si calcola, infatti, che la quantità di farmaci che un individuo assume da 0 a 70 anni è circa uguale a quello che assume da 70 ed oltre. L'andamento della curva di distribuzione della popolazione di una tipica ASL italiana ha un picco verso i 35-40 anni, ma nella stessa popolazione il picco nella spesa per farmaci si colloca tra i 70-75 anni.

Infine, il numero medio di principi attivi assunti per anno da pazienti con età superiore a 75 anni è di 6,4. Se consideriamo che il rischio di reazioni avverse aumenta in maniera esponenziale in base al numero dei farmaci assunti contemporaneamente, queste poche osservazioni ci

fanno già capire quanta attenzione i farmacologi clinici, insieme ai geriatri ed agli altri specialisti medici, debbano porre nella gestione dei farmaci in una popolazione sempre più vasta e bisognosa di assistenza.

Il governo clinico dell'uso del farmaco nella popolazione geriatrica pone dei problemi specifici enfatizzati dalla condizione particolare dei pazienti con disabilità fisica e mentale.

L'aderenza al regime terapeutico e l'appropriatezza degli interventi sono infatti due aspetti molto più complessi e di difficile gestione nell'anziano.

Entrambi hanno una rilevanza fondamentale sia per gli esiti di efficacia che in relazione alle reazioni avverse e/o i fallimenti terapeutici. In un mondo di risorse 'finite' interventi appropriati e valutati in base agli esiti sono la strada maestra per un uso efficace dei farmaci.

Il convegno è iniziato discutendo lo stretto rapporto fra uso razionale dei farmaci e farmacovigilanza nella popolazione anziana (Velo), aspetti specifici della risposta ai farmaci nel paziente geriatrico quali la Evidence Based Medicine (Bernabei) e le alterazio-

ni farmacocinetico-farmacodinamiche (Padrini). Si è poi proseguito su specifiche aree terapeutiche.

Il problemi del trattamento cronico con FANS e delle implicazioni cliniche e farmacoeconomiche delle strategie terapeutiche che affrontano il danno gastrointestinale da FANS (Tonini, Pilotto, Tosetti) sono stati trattati nella seconda sezione.

Nella terza e più corposa sezione Patrono, Masotti, Poli, Eandi e Brignoli hanno affrontato il tema della prevenzione e trattamento delle malattie cardiovascolari nell'anziano da vari punti di vista: terapeutico-assistenziale, epidemiologico, farmaco-economico.

Infine nella seconda giornata Luppi, Geppetti, Prolioso e Mannucci hanno discusso speranze, possibilità e dubbi sui trattamenti delle malattie respiratorie croniche e delle malattie dismetaboliche.

La discussione è stata sempre vivace, alimentata da opinioni forti anche contrastanti ed ha evidenziato quanto siano necessari dati sempre più approfonditi ed aggiornati che la ricerca farmacologica-clinica e geriatrica è impegnata a produrre ed elaborare. ■

Gli Alberi di Golgi

(Maurizio Memo)

L'occasione del centenario dell'assegnazione del premio Nobel per la Medicina al nostro con-

azionale Camillo Golgi ha risvegliato un grande interesse nella comunità scientifica.

In questi mesi si sono infatti moltiplicate le iniziative che mettono in risalto il contributo

di Golgi nel campo delle neuroscienze, della biologia cellulare e della elmintologia.

In effetti, la figura di Golgi è molto complessa e sarebbe paradossalmente riduttivo limitarla al ruolo di scienziato. Golgi è stato un valente medico, un filantropo, un serio politico e, aspetto che mi preme sottolineare, un disegnatore estremamente dotato. Seguendo la grande tradizione degli anatomici, Golgi era in grado di riprodurre fedelmente su carta tutto quello che riusciva a vedere al microscopio.

L'abilità artistica si sposa con la ricerca scientifica quando Golgi, utilizzando la colorazione cromo-argentica, riesce a riprodurre graficamente, per la prima volta nella storia delle scienze, l'unità fondamentale del cervello: la cellula nervosa.

Con questa tecnica, Golgi riuscì a distinguere le cellule motorie da quelle sensoriali, dopo aver individuato varie forme cellulari e la diversa origine dei prolungamenti nervosi. Le cellule di Golgi hanno ramificazioni (da questo il titolo della Mostra), lunghe e complesse estroflessioni che creano conti-

nuità tra elementi cellulari e strutture anatomiche lontane.

I neuroni di Golgi hanno delle forme sino ad allora sconosciute. Inconsciamente, Golgi, grazie anche alle sue abilità grafiche, mette a disposizione dell'uomo nuove "forme" di espressione della natura. La riproduzione della cellula del Purkinje o dei neuroni piramidali della corteccia cerebrale ne rappresenta una esemplificazione.

La ricerca di nuove forme presenti in natura è sempre stato un oggetto di grande interesse da parte di artisti in varie epoche.

Il desiderio di riprodurre o di prendere ispirazione da elementi naturali è infatti una costante nella storia dell'arte.

Il principio di fondo è che la varietà di forme e di combinazioni di colori presenti in natura sono innumerevoli e tali da poter affermare che "la fantasia di espressione della natura supera abbondantemente l'immaginazione dell'uomo". In questo contesto, Golgi offre all'arte un nuovo mondo di ispirazione. Questo è l'aspetto di Camillo Golgi che questa iniziativa vuole sottolineare: l'influenza dei dise-

gni di Golgi nell'arte pittorica, dell'Arte nello scienziato e della Scienza nell'artista.

L'evento, rivolto ad un pubblico ampio e non specialistico, è strutturato in una esposizione di 22 opere originali.

Ogni artista presenta due opere, ispirato dai disegni e dal significato delle scoperte scientifiche di Golgi, in piena libertà di stile e tecnica.

Una sezione della Mostra è dedicata al tema "Le cellule nervose: come le ha viste Golgi, come si vedono oggi".

In questa sezione sono presenti diversi pannelli con rappresentazioni fotografiche di cellule nervose riprodotte con le moderne tecnologie di microscopia e alcune riproduzioni originali dei disegni di Golgi.

La mostra ha un carattere itinerante: si è inaugurata a Cremona il 6 ottobre e, dopo le esposizioni a Padova, Messina, Cagliari e Torino, conclude il ciclo a Brescia il 10 dicembre.

Notizie dalla Fondazione DEI ONLUS

(Pierangelo Geppetti e Alessandro Mugelli)

La Fondazione DEI-Onlus ha recentemente spostato la sua sede amministrativa da Firenze a Milano, presso la sede SIF.

Questa decisione è stata presa di comune accordo per ottimiz-

zare la gestione amministrativa-contabile e per integrare ulteriormente le attività di Fondazione e Società.

Siamo lieti di informarvi che è stato stampato e sarà presto reso

disponibile il libro intitolato "Il ruolo del Farmaco nel *Disease Management* in patologie croniche".

Il libro esce con il patrocinio della nostra Società e della

nostra Fondazione e sarà diffuso principalmente presso i medici di medicina generale; all'opera, che affronta un tema di importanza cruciale per la Farmacologia italiana quale quello dell'uso dei farmaci nella gestione del paziente cronico, hanno partecipato vari membri della Società.

Nel nostro paese, come in molti altri, aumenta la popolazione anziana e con essa la polipatologia e la politerapia in un contesto di risorse 'finite' da allocare a questo scopo; il testo vuole essere una testimonianza iniziale di quella approfondita riflessione che la comunità farmacologica dovrà affrontare per disegnare e prefigurare il ruolo dei farmacologi sia come interfaccia critica e propositiva tra i decisori della politica della salute, i prescrittori e gli utenti, sia come "gestori" di terapie sempre più complesse e per questo ad elevato rischio di causare reazioni avverse da un lato e di risultare "inappropriate" dall'altro.

L'attività formativa ECM della fondazione ha programmato ed effettuato due tipi di eventi, indirizzati il primo ai farmacisti ospedalieri e il secondo a quelli territoriali.

Il primo, che si è svolto nel

Luglio scorso a Firenze, ha visto la partecipazione di oltre quaranta farmacisti di Aziende ospedaliere provenienti da varie parti di Italia; il tema era il governo clinico del farmaco nella gestione di patologie cardiovascolari e l'evento ha ottenuto 10 Crediti ECM.

Il corso ha avuto un buon successo, tanto che ne sono state programmate altre due edizioni (se la situazione ECM si normalizzerà). L'altro evento è un corso ECM realizzato, come è ormai tradizione, in collaborazione con l'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Firenze e le Farmacie Comunali di Trento e dedicato all'uso dei farmaci da banco in patologie dolorose e dermatologiche; il corso è costituito anche da un modulo che affronta gli aspetti clinici e procedurali della segnalazione delle reazioni avverse in questo settore.

Il corso ha ricevuto 12 crediti ECM ed è stato effettuato a Firenze (4 edizioni), Trento (1 edizione) ed è in programma un evento a Prato.

Entrambi gli eventi (accreditamento, materiale, etc), così come è successo per quelli realizzati in passato, sono a disposizione dei soci SIF che fossero interessati a

proporli e ripeterli in altre sedi.

Infine, la Fondazione ha contribuito con un supporto finanziario ed organizzativo alla realizzazione della II Settimana 'full immersion' degli specializzandi in Farmacologia Clinica. Il tema guida della settimana è stato "Gli studi di fase II e fase III".

I docenti e le loro lezioni sono stati apprezzati, ma in particolare è stato valutato positivamente da discenti e docenti l'aumentato peso di attività pratiche (per esempio, la stesura e la discussione plenaria di protocolli di studi RCT nei loro aspetti scientifici, etici e statistici).

La strada da percorrere è chiaramente molta prima di arrivare ad uno standard di eccellenza dello specialista in Farmacologia Clinica, ma crediamo che il percorso iniziato sia quello giusto per creare quelle sinergie, massa critica, livello di approfondimento necessari per una corretta ed utile collocazione dei nostri specializzandi nelle varie realtà professionali che competono al Farmacologo Clinico.



Farmacologia e scienze affini

X° seminario per i dottorandi:

PREMI

(Certosa di Pontignano, 25-28 Settembre 2006)

Il Consiglio Direttivo della SIF ha istituito un premio per la migliore comunicazione orale (€ 1.000) e n. 2 premi per i migliori

poster (€ 500 cadauno). Inoltre la Fondazione Schering ha istituito altri n. 2 premi da € 500 cadauno per i migliori posters.

Premio per la miglior comunicazione orale: Dr.ssa Daniela Maureri, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di

Milano, per un lavoro dal titolo "Multidirectional Roles of Camkii Phosphorylation in Governing Sap97 Functions in Excitatory Neurons".

Premi per i miglior posters: *Dr.ssa Chiara Alfarano*, Dipartimento di Farmacologia, Università di Firenze per un lavoro dal titolo "Functional Coupling of Angiotensin II Type I Receptor with Insulin Resistance at Glucose and Fatty Acid Uptake In Immortalised Cardiomyocytes (HI-1 Cells)".

Dr. Vincenzo Brancaleone, Dipartimento di Farmacologia

Sperimentale, Università di Napoli "Federico II", per un lavoro dal titolo "Hydrogen Sulphide (H₂S): a Pathophysiological Modulator in Vascular Homeostasis";

Dr.ssa Marilena Colaianna, Laboratorio di Farmacologia.

Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università di Foggia, per un lavoro dal titolo "Effects of Social Isolation on Serotonergic System in Prefrontal Cortex Of Rats: an in Vivo Study";

Dr. Davide Sciuscio, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna, per un lavoro dal titolo "Sulforaphane can Restore Sensitivity to Doxorubicin in

Mouse Fibroblasts Characterized by P53^{ser 220} Mutation-Related Chemoresistance".

Ricordiamo che l'XI Seminario per I Dottorandi in Farmacologia e Scienze Affini avrà luogo nei giorni 24-27 settembre 2007 presso la Certosa di Pontignano

“Dalla Letteratura”, una nuova rubrica d'informazione sui farmaci

(*Maria Rosa Luppino*)

Dal 27 Ottobre 2006, sul sito internet dell'AUSL n. 5 di Messina (www.ausl5.messina.it) viene pubblicata la rubrica "Dalla Letteratura", rivolta agli operatori sanitari ed ai cittadini.

La rubrica è settimanale (esce il Venerdì di ogni settimana), è in formato pdf e, quindi, come tale, può essere agevolmente stampata e/o inviata per e-mail a quanti ne siano interessati ed è fruibile dalla sezione "Farmaci: Appropriatezza prescrittiva", link presente sulla homepage del sito.

L'obiettivo della rubrica è quello

di trasferire informazioni aggiornate provenienti dalle più importanti riviste scientifiche, visionate ogni settimana, in merito al profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci e degli interventi terapeutici in genere.

"Dalla Letteratura" si colloca nel contesto di un progetto più ampio che fa capo alla recente costituzione del Centro Interaziendale di Informazione sui Farmaci della Provincia di Messina, il cui Direttore Scientifico è il Prof. Achille P. Caputi.

La finalità principale delle attivi-

tà del Centro Interaziendale, che comprende, oltre alla AUSL n. 5, le tre Aziende Ospedaliere di Messina (Papardo, Piemonte, Policlinico Universitario) è quella di promuovere un corretto e appropriato uso dei farmaci e degli interventi terapeutici.

A tal fine, insieme all'attività di informazione indipendente sui farmaci, è stato recentemente licenziato un Prontuario Terapeutico Provinciale (PTP), primo tentativo in Sicilia di costituzione di un Prontuario condiviso fra Ospedale e Territorio.

Per le Ricercatrici

(Gian Ugo Berti)

“L’Oréal Unesco For Women in Science” è un programma promosso dall’Oreal ed Unesco che ha lo scopo di promuovere la donna nella scienza. Il programma è costruito intorno a tre assi:

Consacrare i meriti attraverso i “Premi L’ORÉAL-UNESCO”, premiando cinque ricercatrici emerite.

Incoraggiare il talento attraverso le Borse di Studio Internazionali UNESCO-L’ORÉAL, assegnate annualmente a 15 giovani promettenti scienziate, che, nel corso del loro dottorato o post-dottorato, sostengono la cooperazione scientifica a livello internazionale e lo sviluppo di reti inter-culturali.

Sviluppare le diversità attraverso le Borse di Studio Nazionali.

In questo ultimo quadro s’inserisce anche il programma italiano “L’ORÉAL ITALIA Per le Donne e la Scienza” in collaborazione con la Commissione Nazionale Italiana per L’UNESCO; che ha già assegnato 20 borse di studio ad altrettante ricercatrici.

L’Oréal Italia ha aperto le candidature per la quinta edizione delle Borse di Studio “L’Oréal Italia Per le Donne e la Scienza” con la collaborazione della Commissione Nazionale Italiana per l’UNESCO con scadenza il 12 gennaio 2007. Per saperne di più consulta www.loreal.it.

Pharmacological Research

Pharmacological Research, the official organ of SIF, provides a rapid information exchange medium for specialists whose research techniques differ, and whose fields of study vary widely within the discipline of pharmacology. The journal publishes papers on basic and applied pharmacological research in both animals and man, and aims at rapid publication of all accepted papers. Invited and unsolicited review articles on aspects of pharmacology undergoing rapid change are also featured.

More info at: www.elsevier.com/locate/issn/10436618

SELECTED CONTENT from *Pharmacological Research*:

Special Issues:

The metabolic syndrome (visceral obesity, dyslipidaemia, hyperglycaemia, and hypertension) has become one of the major public-health challenges worldwide. Thus *Pharmacological Research* has just published a Special Issue on the topic edited by E. Nisoli and M.O. Carruba.

Volume 53, Issue 6, Pages 447-508 (June 2006)

Metabolic Syndrome: In search for a new definition? Drug Discovery and Pharmacotherapy of a complex disease

The role of the pacemaker current I_f in cardiovascular pharmacology, Edited by A. Mugelli (Volume 53, Issue 5, Pages 397-446 (May 2006)

aims to provide the interested reader (the pharmacologists and the clinicians) with an updated and comprehensive series of review articles written by leading scientists very active in the field, and covering the more exciting aspects concerning the role of I_f in the cardiovascular field.

To view these Special Issues, please visit: www.sciencedirect.com/science/journal/10436618

A selection of top downloaded articles in 2005:

- 1. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders-memantine, a new hope** • Review article
Pharmacological Research, Volume 51, Issue 1, Pages 1-17
Sonkusare, S.K.;Kaul, C.L.;Ramarao, P. (doi:10.1016/j.phrs.2004.05.005)
- 2. mTOR: a protein kinase switching between life and death** • Review article
Pharmacological Research, Volume 50, Issue 6, Pages 545-549
Asnaghi, L.;Bruno, P.;Priulla, M.;Nicolin, A. (doi:10.1016/j.phrs.2004.03.007)
- 3. Emerging aspects of pharmacotherapy for obesity and metabolic syndrome** • Article
Pharmacological Research, Volume 50, Issue 5, Pages 453-469
Nisoli, E.;Carruba, M.O. (doi:10.1016/j.phrs.2004.02.004)
- 4. Identification of the role of presenilins beyond Alzheimer's disease** • Article
Pharmacological Research, Volume 50, Issue 4, Pages 411-418
Thinakaran, G.;Parent, A.T. (doi:10.1016/j.phrs.2003.12.026)
- 5. Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives** • Article
Pharmacological Research, Volume 50, Issue 4, Pages 433-440
Giacobini, E. (doi:10.1016/j.phrs.2003.11.017)
- 6. An overview on biological mechanisms of PPARs** • Review article
Pharmacological Research, Volume 51, Issue 2, Pages 85-94
Kota, B.P.;Huang, T.H.-W.;Roufogalis, B.D. (doi:10.1016/j.phrs.2004.07.012)
- 7. The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught?** • Article
Pharmacological Research, Volume 50, Issue 4, Pages 397-409
Verdile, G.;Fuller, S.;Atwood, C.S.;Laws, S.M.;Gandy, S.E.;Martins, R.N. (doi:10.1016/j.phrs.2003.12.028)
- 8. The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients?** • Article
Pharmacological Research, Volume 50, Issue 4, Pages 385-396
Bertram, L.;Tanzi, R.E. (doi:10.1016/j.phrs.2003.11.018)
- 9. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and b-cell damage in rat pancreas** • Article
Pharmacological Research, Volume 51, Issue 2, Pages 117-123
Coskun, O.;Kanter, M.;Korkmaz, A.;Oter, S. (doi:10.1016/j.phrs.2004.06.002)
- 10. The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught?** • Article
Pharmacological Research
Verdile, G.; Fuller, S.; Atwood, C.S.; Laws, S.M.; Gandy, S.E.; Martins, R.N. (doi:10.1016/j.phrs.2003.12.028)

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: franconi@uniss.it

e-mail: sifcese@comm2000.it

Internet site: <http://farmacologia-SIF.unito.it>

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Giovanni Biggio

Presidente-eletto: Achille Patri-
zio Caputi

Segretario: Pier Luigi Canonico

Past President: GianLuigi Gessa

Consiglieri: Mario del Tacca,
Filippo Drago, Roberto Fantozzi,
Teresita Mazzei, Giorgio Racagni,
Marco Scatigna

Quaderni della SIF

Comitato di Redazione: Giovan-
ni Biggio, Gianugo Berti, Gian-
Luigi Gessa, Francesco Rossi

Direttore Responsabile: Flavia
Franconi

Pubblicazione iscritta nel Registro
Stampa
Tribunale di Milano in data 11

marzo 2005 - N° 528