



SOCIETÀ
DI SCIENZE
FARMACOLOGICHE
APPLICATE
SOCIETY FOR APPLIED
PHARMACOLOGICAL
SCIENCES

SSFAoggi

Notiziario di Medicina Farmaceutica

Bimestrale della Società di Scienze Farmacologiche Applicate
Fondata nel 1964

Ottobre 2008

numero 9

Sommario:

Editoriale	1
Convegni e Corsi	1
Oggi parliamo di...	2
Vita e morte: tecnologia ed etica	3
Lettere a SSFAoggi	4
Seminario su informazione	5
L'intervista di Oggi....BIAS	6
Le nostre radici	7
IFAPP	8

Allarghiamo l'orizzonte

Ogni due mesi, la redazione di SSFAoggi si incontra in teleconferenza per concordare i contenuti del nuovo numero da preparare. In genere, si esaminano suggerimenti che vengono da eventi scientifici occorsi di recente (Congressi, Corsi di aggiornamento), oppure si valutano proposte che seguono il filone delle nostre rubriche (Oggi parliamo di..., Le nostre radici, L'intervista di oggi, Novità dalla letteratura). Le idee sono molte, e gli eventi che si accavallano in due mesi sono numerosi: per cui molto rapidamente si concordano gli argomenti da sviluppare, ogni membro della redazione si assume il compito di scrivere un articolo, ed il nuovo numero è fatto.

Ma recentemente in redazione si è fatta avanti una proposta innovativa: cerchiamo di fare qualcosa di più! Cerchiamo di dare ai soci SSFA qualche spunto di riflessione, e di crescita non solo professionale, ma anche culturale.

Ecco che allora, a partire da questo numero, ed ogni volta che l'attualità proporrà un tema di grande rilevanza, SSFAoggi vi offrirà una riflessione, e vi inviterà al dibattito.

Il tema di questo numero è la vicenda di Eluana Englaro, la ragazza in stato di vita vegetativa da oltre sedici anni, per la quale il padre ha chiesto di fermare l'alimentazione forzata.

E' indubbiamente una situazione molto complessa, in cui i confini fra scienza, etica e "pietas" sono indefinibili. La redazione ha chiesto a Luciano Fuccella di fare qualche sua riflessione su questa vicenda, e di stimolare un dibattito.

SSFAoggi si augura che questa iniziativa trovi il plauso di chi ci legge: ci aspettiamo quindi di ricevere qualche vostro commento, per aprire un dibattito in cui tutti possono essere attori e spettatori.

La redazione



Non perdere l'occasione di un aggiornamento autorevole
Iscriviti subito ad un corso SSFA !

Mese	Data	Località	Riferimento	Evento
Ottobre	6/7	Roma	SSFA - SIFO - SIAR	2° Corso di Aggiornamento sulla sperimentazione clinica dei farmaci e dei dispositivi medici
Ottobre	8/10	Roma	SSFA - BIAS	4° Corso Dai numeri ai fatti Capire la statistica della sperimentazione clinica
Ottobre	10 pomeriggio	Roma	SSFA - BIAS	Dai fatti ai numeri Secondo Seminario sulla Gestione dei Dati
Ottobre	13/17	Varenna	SSFA	XI CORSO DI BASE PER CRA — Metodologia della Ricerca Clinica e Norme di Buona Pratica Clinica
Ottobre	20 pomeriggio	Milano	SSFA	Studi in pediatria
Novembre	6 pomeriggio	Roma	SSFA	Uso compassionevole dei farmaci
Novembre	18/19	Roma	SSFA - GIQAR	CORSO AVANZATO GCP
Gennaio 2009	30	Londra	IFAPP	X IFAPP European Conference Quality Issues in Clinical Research

OGGI PARLIAMO DI.....



Teranostica e medicina personalizzata: la nuova frontiera del "venture capital" e dell'industria della salute?

- prima parte -

Negli USA la spesa sanitaria *pro capite* è molto più elevata che in qualunque altro paese, superando di almeno il 25% quella dei paesi che seguono immediatamente nella classifica e di oltre il 90% quella di molte altre nazioni che consideriamo competitori globali (dati OECD). Nel 2007 l'industria della salute negli USA ha speso oltre 50 miliardi di dollari in R&S e le previsioni sono per un'ulteriore crescita nel 2008 e negli anni seguenti. Nonostante questi enormi investimenti, si calcola che ogni anno oltre 100.000 americani muoiano a causa di gravi effetti collaterali provocati da farmaci correttamente prescritti, e che oltre 2 milioni di pazienti soffrano conseguenze molto serie. Ciò accade perché i farmaci sono pensati e prescritti in modo standard, mentre le risposte individuali variano quali/quantitativamente in base a differenze genetiche. Il numero di gravi eventi avversi, dovuti a trattamento con farmaci, riportati dall'FDA è più che raddoppiato tra il 1998 ed il 2005, come pure i decessi riconducibili alla somministrazione di farmaci. Negli ultimi anni abbiamo visto ritirare dal mercato diversi farmaci: Vioxx® (rofecoxib) e Bextra® (valdecoxib), due NSAID inibitori della Cox-2 ritirati, rispettivamente, nel 2004 e 2005, in quanto ritenuti responsabili di provocare infarto cardiaco e ictus cerebrale; Tysabri® (natalizumab), un anticorpo monoclonale per la cura della sclerosi multipla recidivante-remittente, fu ritirato nel 2005 perché sospettato di aver causato tre casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva, ma poi è stato riammesso alla vendita nel 2006. Queste realtà pongono l'accento sull'importanza delle problematiche relative alla salute pubblica e sulla necessità di disporre di strumenti migliori per la gestione del rischio associato ai farmaci. Poiché il prezzo delle spese sanitarie è in continua crescita, e c'è un'innegabile variabilità ed eterogeneità genetica individuale in molte patologie e nelle risposte ai farmaci, coloro che, a vario titolo, si occupano delle scienze della vita e della cura della salute stanno sempre più realizzando che questa variabilità

richiede, inevitabilmente, che si attuino strategie che portino a terapie individualizzate. Nel XXI secolo un servizio sanitario completamente integrato deve recepire che, nel disegnare farmaci e programmi terapeutici, non è più accettabile prendere in considerazione solo un'unica dimensione del problema, ma devono essere fatte scelte che affrontino la realtà nella sua globalità. Circa tre milioni di nucleotidi, l'un per mille dei tre miliardi di basi che formano il nostro DNA, possono differire da un individuo all'altro (SNP, polimorfismi di singolo nucleotide). Questi polimorfismi, ed i metodi per interpretarli e servirsene, possono essere utili quando si disegnano *trial* clinici e studi epidemiologici e per comprendere meglio la patologia umana e la risposta farmacologica (efficacia, effetti collaterali/indesiderati e tossici). Il passo successivo è, ovviamente, quello di indirizzarsi alla medicina personalizzata ed alla "teranostica", che è la sintesi tra terapia e diagnostica, l'associazione di test diagnostici e di farmaci per le corrispondenti terapie. Grazie ai rapidi e continui progressi tecnologici della ricerca biomedica ed alla facile accessibilità a banche dati, negli ultimi anni le nostre conoscenze di genomica, proteomica e delle vie metaboliche si sono accresciute esponenzialmente. In prospettiva, la teranostica ci permetterà di disporre di informazioni dettagliate sul genotipo di ogni paziente, di scegliere e monitorarne il regime terapeutico più idoneo e di valutarne le risposte. L'industria teranostica è pronta a decollare e ad espandersi non appena i mercati finanziari coglieranno le opportunità che essa offre.



Mentre lo sviluppo di una combinazione tra un test predittivo e la terapia più appropriata può apparire come una deviazione dal modello consolidato di *business* terapeutico standard, sembra che l'industria della cura della salute, e soprattutto le agili e vivaci *start-up* e *spin-off*, abbia finalmente iniziato ad evolversi in questa direzione, grazie ad una maggiore comprensione dell'impronta genetica. E' indubbio che, da parte del *venture capital* e delle *big pharma*, ci sia tuttora un atteggiamento conservativo che li porta a privilegiare essenzialmente investimenti in società e progetti terapeutici, allettati dalla possibilità di trovare il prossimo *blockbuster drug* (farmaco che fattura oltre 1 miliardo di dollari all'anno) e di moltiplicare i profitti dell'investimento iniziale. Sia gli investitori che l'industria sono riluttanti, infatti, ad entrare nel campo della teranostica, perché la medicina personalizzata è, culturalmente, all'estremo opposto del modello del *blockbuster drug*, che invece si basa sul marketing dei grandi numeri. Concentrare gli sforzi di R&S solo su particolari sottopopolazioni di pazienti non sembra ancora rientrare negli schemi logici di coloro che operano, a vario titolo, nel business del farmaco standard, finalizzato a conseguire il più ampio impatto economico sul mercato. Sembra, quindi, irrealistico che *venture capital* ed industria diversifichino significativamente, nel breve termine, il loro portafoglio, acquisendo società di diagnostica e teranostica. E' un atteggiamento miope? Sì, e per almeno tre ragioni. Anzitutto, disponendo di un test in grado di predire farmacoresistenza o reazioni avverse o per selezionare i pazienti da arruolare in *trial* clinici, il rischio di fallimento nelle fasi cliniche si ridurrebbe drasticamente. Inoltre, sembra plausibile che, basando lo sviluppo di un farmaco su informazioni genetiche, si possano abbreviare i tempi medi di R&S che attualmente si aggirano sui 10-12 anni. Infine, il processo impostato su queste basi dovrebbe richiedere minori investimenti nel percorso dalla R&S, alla clinica ed al mercato.

VITA E MORTE: TECNOLOGIA ED ETICA

Quando, giovane assistente, frequentavo negli anni '60 del secolo scorso la Clinica Medica dell'Università di Bologna, il confine tra la vita e la morte era ben netto e facilmente riconoscibile: quando il cuore cessava di battere o la respirazione si arrestava, la diagnosi di morte era automatica e la salma veniva trasferita all'Anatomia Patologica per gli accertamenti autopsici. Anche il traumatizzato cranico nel quale, pur in stato di incoscienza, persistesse una qualche spontanea attività cardiaca e respiratoria, sopravviveva ben poco tempo in quanto non si disponeva né delle tecniche di rianimazione né delle forme di nutrizione parenterale oggi così progredite. Se entriamo ora nelle unità di assistenza a pazienti in stato vegetativo, possiamo vedere soggetti che respirano

grazie ad una macchina, il cui cuore batte grazie ad uno stimolatore, opportunamente idratati in vena e nutriti mediante un sondino in succlavia attraverso il quale vengono introdotti in adatte proporzioni proteine, idrati di carbonio, lipidi, minerali e vitamine. L'encefalogramma non mostra alcun segno di attività elettrica cerebrale. Spesso questi soggetti vivono nella propria casa assistiti dai parenti. Ci si trova quindi di fronte a nuove situazioni una volta impensabili le quali portano con sé problematiche etiche di grande rilevanza anche per il ricercatore che si occupa dello sviluppo di nuovi farmaci o di nuovi dispositivi medici e deve quindi confrontarsi quotidianamente con l'etica medica e della ricerca. Prendiamo ad esempio il caso Welby: il paziente era mantenuto in vita da un respiratore meccanico senza il quale non sarebbe potuto sopravvivere ma era nel pieno possesso delle proprie facoltà mentali. Era quindi suo pieno diritto, come garantisce l'art. 32 della Costituzione, rifiutare la continuazione delle cure. Dovere del medico in un caso del genere è assistere il paziente perché, venendo a mancare l'assistenza della macchina, egli non debba soffrire durante il trapasso. Naturalmente può avvenire che un medico "obietttore" si

rifiuti di fermare la macchina perché, essendo secondo i principi ippocratici la vita il bene supremo dell'uomo, potrebbe ritenere tale atto contrario all'etica medica in quanto ne consegue la morte. Lo stesso problema si presenta però qualora lo stesso medico si trovi di fronte al paziente che rifiuti di proseguire una terapia antitumorale o cardiocinetica o antidiabetica, l'unica differenza essendo che probabilmente in questi casi la morte si verificherebbe a distanza di tempo ed assumerebbe l'aspetto di un

quantitativa: in assenza di "persona" definita dalla presenza di coscienza, poche migliaia di cellule in vitro non rappresentano qualcosa di diverso dai miliardi di cellule di organi tenute artificialmente in vita. Per il credente la cosa si complica ulteriormente: l'anima è ancora presente nel soggetto con EEG piatto e tenuto artificialmente in vita oppure no? Insomma, è pensabile che vi sia ancora un'anima dove sono soltanto degli organi ma non coscienza? Si potrebbe spingere il ragionamento sino a

sostenere che vi è anima anche nei frustoli di fegato coltivati in vitro solo perché sono di provenienza umana? Da credente, esito a ritenere che possa ancora essere presente

"MA LA MORTE, QUELLA, DOV'È?"

(Lev Tolstòj: *La morte di Ivàn Iljič*)

evento più naturale. Diverso è il caso di Eluana Englaro: qui tutte le funzioni vitali sono presenti senza bisogno di sostegno meccanico alcuno, tuttavia l'EEG non segnala alcuna attività elettrica cerebrale inducendo a ritenere che non sia presente alcun grado di coscienza. L'unica cosa di cui la persona necessita è l'alimentazione artificiale essendo impossibilitata a nutrirsi da sola. Un caso analogo, quello di Terry Schiavo, si era presentato recentemente negli Stati Uniti. Di fronte a casi del genere ad un uomo di scienza viene logico chiedersi se per questi soggetti si possa ancora parlare di "persona", non intesa in senso latino o bergmaniano di "maschera" o personaggio, ma nel senso compiuto di indissolubile unità psico-fisica, oppure se si tratti semplicemente di un insieme di organi tenuti artificialmente in vita. Teniamo presente infatti che organi interi sono tenuti in vita in attesa di essere trapiantati ma che anche un frustolo di fegato o dei neuroni cerebrali, se coltivati in adatto mezzo di coltura, "vivono" in quanto esplicano attività metabolica e non degenerano ma non si può certo dire che essi siano equiparabili alla persona da cui sono stati prelevati. Il paragone può sembrare paradossale e tuttavia non lo è. La differenza è solo

un'anima divina là dove sono solo epatociti, nefroni ed endoteli che sopravvivono in condizioni assimilabili ad un espianto. Il progresso della scienza ci pone quindi oggi per la prima volta di fronte all'inedito problema della separazione tra vita e coscienza: la domanda che sorge allora spontanea è se la presenza di "vita" sia sufficiente per concludere che siamo ancora in presenza di una "persona". Per rispondere di no e concludere che soggetti nelle condizioni di Eluana non sono più persona e quindi si può per via legale decidere di non mantenere più in vita dei semplici organi, occorrerebbe tuttavia essere sicuri che veramente non esista alcun livello di coscienza anche del tutto inapparente, cosa sinora mai dimostrata e sicuramente di difficile dimostrazione. L'EEG piatto è sufficiente a rassicurarci che siamo solo di fronte ad organi sopravvissuti artificialmente in assenza di coscienza? Quando l'EEG non esisteva, la presenza di uno stato di coscienza veniva verificato semplicemente attraverso richiami vocali, poiché la presenza di riflessi automatici ha luogo anche nel soggetto decerebrato e non si immaginava che sarebbe stato possibile registrare una attività elettrica del cervello come prova della esistenza di una funzione vitale cerebrale. Possia-

mo escludere che tra qualche anno una metodica di rilevazione più sofisticata ci consenta di captare attività vitali oggi non apparenti? Tuttavia, anche in questo caso, si potrebbe pensare che tali segni indichino soltanto che dei neuroni, irrorati dal sangue fatto circolare da una macchina e nutriti artificialmente, svolgono una semplice attività vitale di base, rilevabile con adatta apparecchiatura sensibile, a cui però non è detto corrisponda uno stato di coscienza. Torniamo insomma alla situazione delle cellule coltivate *in vitro*. Dati autoptici dimostrano che persone rimaste per anni in condizioni di vita vegetativa come Terry Schiavo vanno incontro ad una imponente riduzione della massa cerebrale (nel caso di Terry, di oltre il 50%) il che naturalmente parla contro la possibilità di persistenza di uno stato di coscienza, anche se ignoriamo

quale possa essere il rapporto tra massa cerebrale e livelli di coscienza. Si può infatti supporre che riduzioni della massa cerebrale di questa entità non consentano la presenza di funzioni cognitive e comportamentali superiori ma non siano incompatibili con livelli minimi di coscienza e di percezione quali, ad esempio, possono essere quelli di un neonato. Il problema non si pone naturalmente solo per casi come quelli menzionati: del tutto analoghi sono quelli dei pazienti con forme avanzate di Alzheimer, incapaci anche di nutrirsi senza essere assistiti, nei quali non è più rilevabile alcun segno di pensiero cosciente, veri vegetali umani e nei quali l'unica differenza rispetto ai casi sopra citati è rappresentata dal fatto che in essi la coscienza si è spenta in modo graduale e non bruscamente come avviene in conseguenza di un

trauma. Questi rappresentano solo i prolegomeni di un dibattito sui problemi dei confini tra la vita e la morte a cui il progresso tecnico e scientifico ci pone e sempre più ci porrà di fronte: altri impegnativi temi ne discendono di conseguenza, il testamento biologico, la morte assistita, l'eutanasia. Da molte parti si chiede che a questi problemi si trovi soluzione per via legislativa; ben vengano le leggi se consentiranno di fare chiarezza su cosa fare, anche se sussistono forti dubbi che problemi etici di questa portata possano essere risolti con strumenti legali. Tutt'al più consentiranno di prendere delle decisioni, anche strazianti, senza nutrire gli avidi *media* di fatti che dovrebbero restare chiusi nella dolorosa riflessione di chi vi è coinvolto personalmente.

Luciano M. Fuccella

Vuoi commentare questo articolo? Scrivi a SSFAoggi. Sul prossimo numero saranno pubblicate tutte le lettere dei Soci.
ssfaoggi@alice.it

Lettere a SSFAoggi

Cara SSFAoggi,
tramite la rivista, vorrei far pervenire un quesito agli esperti del gruppo di lavoro Farmacovigilanza: ecco la mia domanda.

Gentili colleghi del gruppo Farmacovigilanza,
pensavo di rivolgermi a voi per avere un chiarimento sugli adempimenti di farmacovigilanza relativi agli integratori alimentari ed ai prodotti a base di erbe-piante officinali. In particolare, sarei interessato a sapere cosa bisogna fare in caso di: segnalazioni spontanee; studi clinici; report periodici; rapporti con AIFA.

Molte grazie.

Paolo Trezzi — Pharmacovigilance manager — Grunenthal-Formenti

Caro Paolo,
 prima di tutto, grazie per averci inviato la tua domanda tramite la rivista SSFAoggi: aprire un dialogo con tutti i soci SSFA è uno degli obiettivi che stiamo cercando di realizzare. Ma ecco la risposta al tuo quesito. In effetti gli argomenti che hanno destato la tua attenzione attualmente non risultano "normati". Per quanto riguarda la segnalazione di eventuali ADR in corso di impiego di erbe/piante officinali, ti segnaliamo l'iniziativa di un progetto nazionale, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. La Scheda è scaricabile dal sito www.epicentro.iss.it (fitosorveglianza) e il fax deve essere inviato al Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS. La stessa Scheda può essere utilizzata per la segnalazione di eventuali ADR da integratori alimentari. Per quanto riguarda gli studi con erbe e con integratori alimentari, il nostro orientamento è quello di seguire, per quanto è possibile, la procedura degli studi con farmaci: approvazione del protocollo da parte dei C.E., invio dei Rapporti Periodici e di fine Studio agli stessi Comitati e all'AIFA ed eventuale inserimento dello studio nell'Osservatorio Sperimentazione Clinica (OsSC) qualora lo stesso presentasse le caratteristiche richieste.

Ti ringraziamo per la fiducia; inseriremo queste voci nel novero degli argomenti da approfondire nelle nostre prossime riunioni. Il Gruppo di Lavoro FV "Ernesto Montagna"

Informazione sui farmaci etici al cittadino

Lo scorso 9 maggio si è tenuto a Verona (Ospedale Civile Maggiore) il Forum dei bollettini indipendenti d'informazione sui farmaci. L'evento è stato organizzato da Dialogo sui farmaci e da ISDB (International Society of Drug Bulletin), in collaborazione con Focus, Informazione sui Farmaci, Pacchetti informativi CeVEAS e Ricerca & Pratica. Sono stati trattati i temi dell'informazione sui farmaci etici e della loro pubblicità direttamente ai cittadini (DTCA, Direct-to-consumer advertising), e si è discusso delle inerenti proposte europee in fase di definizione. La partecipazione alla giornata è stata istruttiva e chiarificatrice, oltre che punto di partenza per approfondimenti successivi sul tema. La pubblicità dei farmaci da prescrizione al cittadino è ammessa soltanto in Nuova Zelanda e US, dove l'industria farmaceutica investe in questo tipo di pubblicità ingenti risorse economiche. Nel 2004 in Europa il Parlamento ed il Consiglio Europeo hanno chiesto alla Commissione Europea di



stilare (entro 3 anni) un rapporto sulla situazione riguardante l'accesso all'informazione sui farmaci da parte dei cittadini, in particolare tramite Internet, con i relativi rischi e benefici e, nel caso avanzare proposte (vedi art. 88bis della direttiva 2004/27/CE, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals>). Nell'aprile 2007 la Commissione ha aperto una consultazione sulle attuali pratiche di accesso all'informazione sui prodotti medicinali da parte dei pazienti: hanno partecipato alla consultazione 14 organizzazioni di pazienti, 4 organizzazioni di consumatori, 18 industrie farmaceutiche, 16 organizzazioni professionali sanitarie, 9 autorità regolatorie, 3 cittadini, 2 organizzazioni per il welfare EU e nazionali e 7 media. Il loro giudizio è stato complessivamente favorevole ad una maggior

informazione al cittadino/paziente e contrario alla DTCA ed internet è stato riconosciuto un importante canale d'informazione, senza tuttavia escludere mezzi più tradizionali come la carta stampata; è interessante sottolineare che anche le industrie farmaceutiche hanno espresso un giudizio sfavorevole alla DTCA in Europa. Nel dicembre dello stesso anno è stata pubblicata una comunicazione in merito. In particolare, è stato evidenziato che l'accesso dei cittadini alle informazioni varia sensibilmente tra i diversi stati EU, congiuntamente ad una variabile qualità dell'informazione stessa; la Commissione Europea ha deciso quindi di proporre al Parlamento Europeo ed al Consiglio alcune modifiche delle attuali regole sulla comunicazione di informazioni ai pazienti entro il 2008. Entro la scadenza prevista il Gruppo Tecnico della Commissione Europea ha stilato una proposta (Legal proposal on information to patients) che ha recepito

quanto espresso nella precedente consultazione, tesa a modificare le vigenti disposizioni per consentire ai cittadini europei un accesso informativo armonizzato, garantendo informazioni comprensibili, obiettive, di elevata qualità e non pubblicitarie su vantaggi e rischi dei medicinali. Tale proposta, sottoposta a consultazione pubblica (scadenza aprile 2008, risultati al momento non noti), prevede i seguenti punti principali:

- mantenimento del divieto della pubblicità da parte dell'industria farmaceutica direttamente ai pazienti (status quo);
 - informazione passiva ai cittadini mediante TV e radio, distribuzione di materiale stampato direttamente al cittadino e tramite il personale medico;
 - informazione ai cittadini tramite internet, seminari, presentazioni (informazione ricercata attivamente).
- Il contenuto dell'informazione ai cittadini è costituito da :
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo ed informazioni compatibili;
 - studi scientifici;

FORUM ISDB ITALIA

Il ruolo dell'informazione
indipendente sui farmaci

9 maggio 2008 - Verona

Sala Marani, Via S. Camillo De Lellis,
Ospedale Civile Maggiore

la partecipazione al forum è gratuita



programma e scheda di adesione
sono disponibili sul sito

www.dialogosulfarmaci.it

- misure di prevenzione;
- prezzi.

L'aspetto più controverso sottolineato dal seminario è stato la possibile difficoltà a distinguere inequivocabilmente tra informazione e pubblicità non solo da parte del cittadino/paziente, ma anche per il medico, suggerendogli di utilizzare quali strumenti d'informazione anche i bollettini d'informazione e le pubblicazioni indipendenti che AIFA mette a disposizione (Guida all'uso dei farmaci, Bollettino d'Informazione sui Farmaci, Bollettino di farmacovigilanza). AIFA ha espresso l'intenzione di progettare linee guida per misurare oggettivamente la qualità dell'informazione predisposta dall'industria farmaceutica. Da parte di Farmindustria il dottor Giuseppe Recchia ha ricordato la completa adesione delle aziende associate al codice deontologico EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) in merito alla promozione dei medicinali. In attesa dei prossimi sviluppi inerenti questa proposta, il tema dell'informazione sui farmaci al paziente rimane estremamente attuale, come rilevato dall'abbondanza di editoriali ed articoli sulle testate scientifiche nazionali ed internazionali.

Carla Guerini Rocco



L'INTERVISTA DI OGGI

Oggi parliamo di BIAS con Lisa Comarella, rappresentante del gruppo BIAS presso la SSFA. Partiamo con il dire cos'è il BIAS e da chi è formato.



BIAS è un'associazione che riunisce i biometristi (statistici e data manager) che lavorano nelle aziende farmaceutiche e nelle CRO italiane e che oggi conta circa un centinaio di soci. Nel marzo 2007, in occasione del convegno 'Statistica applicata alle aree terapeutiche', è stato rinnovato il comitato di coordinamento che risulta attualmente formato dalla sottoscritta che lavora presso CROS, da Beatrice Barbetta (Rottapharm), da Fabio Cenci (Sigma-Tau), da Giada Rizzi (Chiesi) e da Andrea Rossi (Eli-Lilly). BIAS collabora anche con altri gruppi di biometria europei. Ha due rappresentanti presso EFSPi (European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry): Paolo Morelli (CROS) e Francesca Patarnello (GSK) ed uno presso SISMEC (Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica): Antonella Bacchieri (Sigma-Tau).

Com'è strutturata la vostra associazione?

Il comitato di coordinamento viene eletto ogni due anni dai soci e al suo interno vengono ripartiti i compiti. Le attività che svolgiamo e gli eventi che organizziamo

sono frutto del nostro tempo e impegno. Il fatto di non disporre di un fondo potrebbe essere visto come un aspetto limitante: in realtà non è così perché non dobbiamo dimenticare che BIAS è un gruppo di lavoro della SSFA e che quindi può contare sulla sua efficiente struttura organizzativa. Inoltre, vorrei ricordare che molti eventi organizzati dalla nostra associazione in questi ultimi anni sono stati possibili grazie all'ospitalità di aziende farmaceutiche.

Qual'è il rapporto con la SSFA?

BIAS è a tutti gli effetti un gruppo di lavoro della SSFA. Avere l'opportunità di parlare della nostra associazione, del nostro lavoro e dei nostri eventi all'interno di SSFA oggi è, a mio parere, l'evidenza di un rapporto che si sta consolidando sempre di più.

Quali sono i risultati che BIAS ha ottenuto?

Da quando siamo stati eletti, abbiamo organizzato un importante evento sui disegni adattativi grazie al supporto economico di SSFA. Hanno partecipato relatori di fama internazionale per discutere di un argomento poco conosciuto in Italia ma molto dibattuto in Europa. L'evento, tenutosi a febbraio 2008 presso l'auditorium Bayer, ha visto la partecipazione di circa 60 colleghi ed è stato un successo. In collaborazione con SSFA

ed in particolare con Paolo Lucchelli abbiamo organizzato il corso di statistica "Dai numeri ai fatti: capire la statistica della sperimentazione clinica" tenutosi a Milano. È stato creato un database degli iscritti che viene costantemente aggiornato ed è utilizzato per l'invio delle comunicazioni ai soci. Infine abbiamo instaurato una buona collaborazione con altre associazioni, italiane ed internazionali. Ed abbiamo partecipato, insieme con EFSPi, alla stesura di una lettera aperta alle autorità regolatorie, pubblicata sul BMJ, per denunciare la carenza di statistici negli organismi regolatori deputati alla revisione dei dossier registrativi in Italia e Spagna.

Quali sono i vostri progetti futuri?

Attualmente stiamo collaborando con SSFA ed EFSPi all'organizzazione di un evento sugli studi di non-inferiorità che si terrà a Verona il 20 Novembre 2008. Continuiamo la collaborazione con SSFA nella organizzazione del corso di statistica "Dai numeri ai fatti: capire la statistica della sperimentazione clinica" che da quest'anno raddoppia con il corso che si terrà a Roma dall'8 al 10 Ottobre. In aprile 2009 vorremo proporre un evento strutturato in due giornate dedicate rispettivamente a "Sample Size e Missing Data", argomenti di costante interesse nell'ambito della ricerca clinica.

a cura di Gianni De Crescenzo

PROSSIME INIZIATIVE DEL GdL BIAS

Il 20 novembre 2008 si terrà a Verona un incontro organizzato da SSFA/BIAS in collaborazione con EFSPi (European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry) dedicato agli studi di equivalenza e non-inferiorità. Uno studio di non-inferiorità cerca di dimostrare che il trattamento sperimentale non è clinicamente peggiore al termine di confronto (un controllo attivo), supportando inoltre l'ipotesi che possa presentare vantaggi per quanto riguarda sicurezza, convenienza o costo. Per tale motivo questi studi implicano una programmazione e un'analisi particolare rispetto agli studi di superiorità. Negli ultimi anni EMEA ha prodotto linee guida relative a questi

studi ("Points to consider on switching between superiority and non-inferiority"; "Points to consider on the choice of non-inferiority margin"), con particolare attenzione a terminologia, metodologia statistica e definizione dei margini di non-inferiorità.

L'agenda prevede una relazione introduttiva di Kevin Carroll (Astra Zeneca) "Non-Inferiority: issues of today and developments for tomorrow"; seguiranno "Non-inferiority trials are unethical" di Vittorio Bertelè (Mario Negri); "What's inferior about a non-inferiority trial?" di Jorden Seldrup (Quintiles); "Non inferiority trials: a regulator's perspective" di David Brown (MHRA). Infine una tavola

rotonda coordinata da Simonetta Raimondo (AIFA) e Kit Roes (Schering Plough).

La riunione proseguirà con altre relazioni sull'utilizzo degli studi di non-inferiorità nel diabete e con anti-infettivi. Chiuderà la giornata "Sample size re-estimation in non-inferiority trials" di Tim Friede dell'Università di Warwick.

Si ricorda che dall'8 al 10 ottobre 2008 si terrà a Roma il quarto corso "Dai numeri ai fatti: capire la statistica della sperimentazione clinica": un appuntamento unico per approfondire i concetti di base dell'analisi statistica.

Paolo Morelli



LE NOSTRE RADICI

SSFAoggi ha incontrato il prof. Ivo Setnikar, uno dei fondatori della SSFA ed il primo Presidente. Ivo, riesci a descriverci l'atmosfera degli anni '50? Non è facile, ma ci provo. Sono entrato in questo mondo nel 1957: sono stato 22 anni in Recordati, poi 3 anni in Lepetit ed infine da circa 30 anni lavoro in Rotta. Lasciatemi dire che sono stato spettatore di cambiamenti rivoluzionari nel mondo farmaceutico: l'analisi statistica nella farmacologia, la tossicologia acuta e cronica sperimentale, la farmacocinetica, la sperimentazione clinica controllata La ricerca farmaceutica nell'Italia degli anni '50 era dominata dai chimici: l'assenza del brevetto, e la mancanza di una base consolidata di ricerca farmacologia e clinica, faceva sì che si potesse mettere in commercio farmaci con veramente poco sforzo e poca spesa. Bastava copiare un farmaco noto, o al massimo attaccarci un metile, ed era cosa fatta! Ma io ebbi la fortuna di incontrare imprenditori illuminati. Il primo fu Arrigo Recordati: mi chiamò nel 1957 a fondare il Reparto Ricerca. Mi misi al lavoro, per identificare i modelli sperimentali per valutare quantitativamente le proprietà farmacologiche di nuove sostanze. Eravamo pochissimi in Italia con questi interessi e ci tenemmo in contatto per scambiare le nostre esperienze. Poi, all'inizio degli anni '60, conobbi Giulio Maccacaro, che si fece paladino del rigore della metodologia della ricerca clinica. Si cominciava, con molta difficoltà, a parlare di studi controllati, di placebo: ma questo andava contro "l'establishment dei clinici". Per fortuna Maccacaro era un terribile testardo, per cui a poco a poco egli riuscì a far accettare i principi degli studi controllati, e dell'analisi statistica dei risultati. **Quali erano le società farmaceutiche più sensibili al messaggio innovativo?** Non voglio far torto a nessuno: ma mi sento di affermare che erano poche. Tra le più illuminate ricordo Farmitalia, Carlo Erba, Lepetit, Bracco, Recordati, Maggioni, Angelini, Vistar e Zambon. Queste poche aziende capirono che il mondo farmaceutico stava cambiando, e si attrezzarono per raccogliere la sfida. E lavorare in queste aziende era veramente stimolante,



scientificamente ed intellettualmente. **E tu, cosa facesti in Recordati?** Per prima cosa, volli capire come si lavorava. E trovai la realtà degli anni '50: solo studi descrittivi, non analitici e non confrontabili, poca o nessuna metodologia, insomma lo stato dell'arte di quei tempi. Allora mi rimboccai le maniche e, con il pieno accordo di Arrigo Recordati, iniziai a introdurre studi quantitativi di farmacologia animale. Fui tra i primi a introdurre uno screening a tappeto su modelli in vitro e in vivo sulle molecole originali sintetizzate dai nostri bravissimi chimici organici, tra i quali mi piace ricordare il fecondissimo Paolo Da Re. Ed ebbi successo tradotto in 7 NCE (new chemical entities) che la Recordati introdusse in Italia e internazionalmente. **E come nacque l'idea della SSFA?** Eravamo in pochi, farmacologi e biologi, ad avere una visione delle prospettive future. In quei tempi i farmacologi industriali erano sempre soggetti alle indicazioni di consulenti universitari. La collaborazione con le Università era importante, ma io mi detti da fare per creare l'identità dei farmacologi industriali, che ovviamente avevano obiettivi diversi. Ci si vedeva a cena, alle Abbadesse, e nacque l'idea di formare una società di ricercatori industriali. Era il 1964, eravamo solo preclinici, principalmente farmacologi. Stabilimmo da subito per statuto una rotazione delle cariche associative, volevamo che

ognuno di noi avesse l'opportunità di contribuire alla crescita della SSFA. Facevamo anche Congressi annuali, dove si dibattevano temi di farmacologia e di dosaggi biologici, anche essi ancora in sviluppo embrionale. **E poi?** Poi, negli anni '70 nacquero nella SSFA i tossicologi industriali, e per ultimi i clinici, che si unirono alla nostra associazione. La SSFA in meno di dieci anni era cresciuta molto, e si era arricchita di molte competenze, tutte quelle che servono per una moderna ricerca e sviluppo dei nuovi farmaci. **Un tuo messaggio per i giovani che oggi si affacciano a questo mondo?** Non è facile, né è il mio stile, fare proclami: come ho detto all'inizio, ho assistito ad enormi e radicali cambiamenti e probabilmente molti altri arriveranno. Però mi piace concludere questa piacevole chiacchierata con un messaggio: da sempre, il contributo all'innovazione viene da felici intuizioni dei singoli e da un assiduo lavoro. Io ho avuto la possibilità di dare un personale contributo alle scienze farmacologiche con più di 400 pubblicazioni, una decina di brevetti e la compilazione di 3 monografie della Farmacopea Europea. Ecco dunque il mio messaggio conclusivo: siate analitici nell'esaminare ciò che viene fatto, e sfidate voi stessi alla ricerca di una soluzione inconsueta, innovativa appunto.

A cura di Domenico Criscuolo

15° Congresso Internazionale di Medicina Farmaceutica Amsterdam, 7/10 settembre 2008

Amsterdam, 8 settembre 2008

Cari lettori di SSFAoggi, un breve report da Amsterdam, dove si è inaugurato il 15° Congresso Internazionale di Medicina Farmaceutica, organizzato da IFAPP in collaborazione con l'Associazione Olandese.

Ho pensato di darvi alcune iniziali informazioni, prima della chiusura del numero 9, che deve andare in stampa entro il 10 del mese precedente la distribuzione.

Siamo in circa 250 al Congresso: ancora una volta purtroppo devo sottolineare la scarsa presenza di colleghi italiani. Nel programma scientifico abbiamo Giovanni Fiori, che parlerà di SSFA, del gruppo di lavoro sugli studi osservazionali, e sull'ottimo lavoro svolto, che – come sapete – è stato molto apprezzato anche da AIFA.

Il Congresso si è inaugurato ieri sera, nella splendida cornice del Museo di Amsterdam: dopo aver ammirato una ricca collezione di pittura fiamminga, fra cui la splendida "Ronda di notte" di Rembrandt, abbiamo ascoltato due brevi relazioni sul futuro della Medicina e della Industria Farmaceutica. Oggi sono iniziati i lavori scientifici, di cui vi racconterò nel prossimo numero.

Domenico Criscuolo



TARIFFE PUBBLICITARIE 2008

Un terzo di pagina bianco e nero (pagina centrale) €. 250,00 Un terzo di pagina bianco e nero (ultima pagina) €. 300,00 Offerta per lo stesso annuncio: su 3 numeri €. 700,00 nella pagina centrale - €. 800,00 ultima pagina
su 6 numeri €. 1.250,00 nella pagina centrale - €. 1.500,00 ultima pagina

Le inserzioni a colori costano il 50% in più.



Fondata nel 1982, Chiltern è una Clinical Research Organization europea con oltre 1200 dipendenti operanti in 20 uffici presenti in Europa, Stati Uniti ed Asia.

Chiltern offre servizi clinici dalla Fase I alla Fase IV dello Sviluppo del Farmaco, è presente in Italia dal 2004 ed è un partner in grado di soddisfare le esigenze specifiche di ogni Cliente grazie alla competenza ed alla flessibilità dei propri dipendenti.

Per maggiori informazioni contattare:

Chiltern International Srl
Via Nizzoli, 6 - 20147 Milano
Tel.: +39 02 8978941 - Fax: +39 02 37050170
Email: italian.info@chiltern.com - Web: www.chiltern.com

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Gianni De Crescenzo Vice-presidente: Anna Piccolboni Segretario: Roberta Chiecca Tesoriere: Marco Romano Consiglieri: Giuseppe Assogna, Rossana Benetti, Marco Corsi, Domenico Criscuolo, Giovanni Fiori, Barbara Grassi, GiovanBattista Leproux

Direttore Responsabile: Domenico Criscuolo Comitato editoriale: Domenico Criscuolo, Gianni De Crescenzo, Francesco De Tomasi, Luciano M. Fuccella, Carla Guerini Rocco, Marco Romano Segreteria editoriale: Sabrina Lucioni Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi 32-20131 MILANO Tel. 02-29536444 Fax. 02-89058506 E-mail ssfaoggi@alice.it

SSFA oggi

Registrazione del Tribunale di Milano, N. 319 del 14/05/2007

Tariffa Associazioni senza Fini di Lucro: "Poste Italiane Spa—Spedizione in abbonamento Postale D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n.46) art. 1, comma 2 e 3, CB PRATO " Numero progressivo 9 Periodicità: bimestrale

Stampa:

MEDIA PRINT, Livorno

WWW.SSFA.IT