

Ringraziamenti

Flavia Franconi

È passato un altro anno denso di avvenimenti interessanti come i convegni monotematici, il XXXV Congresso Nazionale di Bologna dove si è assistito al rinnovamento delle cariche elettive della SIF. Infatti, il Prof. Carlo Riccardi ha lasciato la presidenza della SIF che ha diretto con entusiasmo ed alto senso del dovere per due anni in collaborazione con il "vecchio" Consiglio Direttivo (Pier Luigi Canonico, Paola Castellani, Emilio Clementi, Elisabetta Cerbai, Alessandra Concas, Patrizia Hrelia, Pierluigi Navarra, Liberato Berrino, Achille Patrizio Caputi). Al Consiglio ed al Presidente va il caloroso ringraziamento di Quaderni della SIF per il lavoro svolto e per l'attenzione sempre dimostrata nei confronti del nostro giornale. Contestualmente, il Prof. Pier Luigi Canonico ha assunto l'incarico di Presidente essendo stato eletto al convegno di Rimini. Egli dirigerà la SIF insieme al Consiglio Direttivo, eletto a Bologna (Francesco Rossi, Emilio Clementi, Salvatore Cuzzocrea, Romano Danesi, Patrizia Hrelia, Giovan Battista Leproux, Mariangela Serra, Liberato Berrino, Carlo Riccardi). A Pier Luigi Canonico, ed a tutto il Consiglio Direttivo, Quaderni della SIF augura un proficuo lavoro affinché la nostra società cresca ulteriormente e perché possa esprimere in pieno tutte le sue potenzialità.

A Bologna è stato eletto anche il futuro Presidente della SIF, il Prof. Francesco Rossi, Rettore della II Università di Napoli, a cui vanno le nostre più partecipate congratulazioni anche perché è sempre stato un sincero amico di Quaderni.

Il Presidente della SIF, Pier Luigi Canonico, come da tradizione, ci ha inviato una lettera che illustra le sue linee programmatiche per i prossimi due anni, un programma ambizioso che spero trovi una puntuale e pronta applicazione. Inoltre desidero ringraziare Pier Luigi per le gentili parole che mi ha voluto dedicare.

Dopo la lettera del Presidente, in questo numero troverete un articolo di A. Genazzani e del suo collaboratore S. Terrazzino dal titolo "Farmacogenetica: cos'è e quali prospettive offre" che in maniera estremamente chiara e concisa spiega le applicazioni della farmacogenetica. Segue poi "Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e genere" di Margherita Neri che affronta ed esplicita le differenze che esistono in questa patologia che sempre di più colpisce le donne, portando l'attenzione alle differenze di genere esistenti a livello dell'apparato broncopolmonare, differenze che appaiono essere molto più numerose di quelle sospettate. Poi, l'analisi precisa, puntuale e dettagliata, del Dr. L. Santoiemma sui bioequivalenti a

15 anni dalla loro introduzione sul mercato italiano. Infine, un'interessante corrispondenza tra il Dr. A. Moretti ed il Prof. P. Preziosi relativa alla storia dell'industria farmaceutica italiana.

Infine, come consuetudine, ringraziamo tutti coloro che con il loro lavoro permettono l'uscita di Quaderni della SIF. Un particolare ringraziamento va agli autori che hanno prodotto articoli di alto livello e molto chiari, senza però dimenticare la mitica Ida ed Elena senza le quali sarebbe estremamente difficile fare Quaderni. Infine desideriamo ringraziare il Dr. Giorgio Foresti, Amministratore Delegato di Teva Italia, che con il suo contributo permette l'uscita del giornale. ■

Ringraziamenti

(F. Franconi) 53

Lettera del Presidente

(P. L. Canonico) 54

Farmacogenetica: cos'è e quali prospettive offre

(A. Genazzani, S. Terrazzino) 57

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e genere

(M. Neri) 60

Bioequivalenti: 15 anni dopo

(L. Santoiemma) 63

Corrispondenza tra il Dr. Antonio Moretti ed il Prof. Paolo Preziosi

67

Lettera del Presidente

Pier Luigi Canonico

Presidente Società Italiana di Farmacologia

Carissimi amici e colleghi, il 16 ottobre del 2009, in occasione del Congresso di Rimini della nostra Società, mi avete concesso il privilegio, ma anche la responsabilità, di presiedere da oggi la Società Italiana di Farmacologia per il prossimo biennio. Mi piace ricordare la data del 16 ottobre perché coincide con il compleanno del mio Maestro, Umberto Scapagnini, che ho avuto il piacere di vedere, in questo Congresso, introdurre la lettura magistrale di quello dei Suoi allievi che sicuramente ha raggiunto i maggiori successi nel mondo della ricerca, Napoleone Ferrara. Il mio è un omaggio riconoscente a Lui, come a tutti i Grandi Maestri della Farmacologia italiana; nel ringraziarlo ricordo l'aspetto (dei tanti) che di Lui mi ha più colpito in tutti gli anni della nostra vicinanza: l'aver sempre concesso, anzi stimolato, la nostra libertà di pensiero e di azione. Qualunque fosse la nostra decisione, giusta o sbagliata, non ha mai voluto interferire sia per quanto riguarda la ricerca che per ciò che concerne altri aspetti di vita accademica ed extra-accademica; e ciò sin dagli inizi! È un insegnamento che porterò sempre con me e che spero sia di monito per tutti noi.

È difficile in pochi minuti proporre un programma significativo, soprattutto un programma diverso o meglio complementare a quello indicato dai Presidenti che mi hanno preceduto (e con cui ho attivamente collaborato), e che chiaramente si è basato su argomenti di competenza di una Società scientifica, quali ricerca scientifica, didattica e comunicazione. Nel confermare queste linee di indirizzo, mi avvalgo anche degli spunti che derivano dall'aver

partecipato ad un simposio estremamente riuscito in questo Congresso, organizzato da Nicola Montanaro e Giuseppe Recchia, un simposio sul tema dell'Innovazione, intesa come "Valore Aggiunto". Ebbene, vorrei impostare la mia Presidenza, con l'aiuto del Consiglio Direttivo e, soprattutto, di tutti voi, sull'Innovazione: innovazione nella ricerca, nella formazione, nella informazione e, aggiungo, nell'organizzazione.

Innovazione nella ricerca

Appare quasi illogico proporre un tale argomento, in quanto per definizione la ricerca, soprattutto in farmacologia, è (o meglio dovrebbe essere) innovativa. Mi viene in mente al riguardo un passo della Lettera del Presidente Carlo Riccardi: ... oggi spesso, spinti dal clima di grande competitività, siamo travolti dalla necessità di essere rapidi e questo, se da un lato può avere aspetti positivi, dall'altro fa temere una certa tendenza alla superficialità (ed alla ripetitività). Forse da questo viene l'attenzione, la considerazione per gli aspetti quantitativi, pur importanti, rispetto alla qualità. Nessuno di noi avrà il coraggio di negare che parlando spesso domandiamo: quanti lavori ha? E non: quali lavori ha?.. La ricerca "innovativa" ha bisogno di tempo, di riflessione, di metodo, di originalità. D'altra parte, abbiamo oggi ascoltato con grande interesse la lettura magistrale di Napoleone Ferrara: l'identificazione del "vascular endothelial growth factor" ha richiesto anni di lavoro, scontri scientifici e non, alternanza di momenti di eccitazione e di depressione, periodi di "apparente" scarsa produttività scientifica. Ebbene, mi auguro che i giova-

ni (e non solo loro), pur pressati continuamente dalla necessità di avere "tante" pubblicazioni, riflettano sull'importanza di ottenere risultati che apportino benefici e valore aggiunto alla ricerca, ma anche alla conoscenza ed alla società. Come per Napoleone, la cui scoperta ha avuto indubbi esiti culturali e scientifici, ma ha anche fornito la possibilità di contribuire alla cura di tanti pazienti privi in precedenza di un'adeguata terapia. E questo è uno dei grandi privilegi della ricerca biomedica, in generale, e di quella farmacologica, in particolare.

Un altro aspetto che riguarda una visione innovativa della ricerca è la disponibilità, ferma restando la necessità di una specializzazione e qualificazione nell'ambito del proprio settore specifico, ad una maggiore integrazione con altre aree tipiche della farmacologia (dalla preclinica alla clinica, dalla farmaco-genetica/genomica, dalla farmaco-epidemiologia alla farmacovigilanza ed alla farmacoeconomia) che possa contribuire ad un potenziamento, da un punto di vista professionale, della figura del farmacologo.

Una necessità imprescindibile per una ricerca all'avanguardia ed innovativa è l'integrazione delle competenze all'interno di specifici settori. Al riguardo, di fondamentale importanza è stata la nascita dei convegni monotematici della SIF, dedicati ai giovani ricercatori, e che hanno dato e daranno loro la possibilità di interagire, conoscersi, confrontarsi, collaborare, creare dei network indispensabili per un potenziamento della ricerca stessa ed anche per acquisire finanziamenti pubblici e privati. Ricordiamo, a tal proposito, che uno dei maggiori sbocchi profes-

sionali per i giovani ricercatori consiste proprio nella creazione di start-up/spin-off dove veramente poter affermare appieno le proprie capacità di originalità, di innovazione, di imprenditorialità, di sfida in mondi apparentemente lontani da ciò cui siamo tradizionalmente abituati. Chiaramente sarà impegno della mia presidenza continuare e, ove possibile, potenziare tali iniziative che vedono al centro i giovani farmacologi. In questa ottica, sempre allo scopo di creare per i giovani momenti di confronto e di riflessione scientifica, anche di settori della ricerca apparentemente lontani, e di aprire il confronto alla ricerca industriale, si inserisce quello che è stato per anni un momento estremamente importante, il meeting dei dottorandi della Certosa di Pontignano. Tale patrimonio culturale non deve andar perduto e, pertanto, forse con delle connotazioni ed anche una collocazione diverse, una iniziativa (annuale?) di tal genere deve essere mantenuta e potenziata.

Innovazione nella formazione

Vorrei innanzitutto, in linea con gli indirizzi già sollecitati da Carlo Riccardi, che le problematiche accademiche (modalità concorsuali, definizione di criteri, interazione con CUN, etc.) siano di pertinenza esclusiva del Collegio dei Farmacologi, struttura specifica di interfaccia tra Ministero e settore scientifico-disciplinare. Appare comunque evidente la disponibilità mia, del nuovo Consiglio Direttivo e, ritengo, della SIF tutta a collaborare in maniera costruttiva e propositiva al lavoro indispensabile del Collegio. Così come compito del Collegio, sempre con la assoluta disponibilità collaborativa della SIF, sarà a mio parere quello di valutare la possibilità (e le modalità) di avere anche la farmacologia come settore MED.

Diverso il ruolo centrale della SIF nella definizione e nella attua-

zione di percorsi formativi pre- e post-laurea. Sono rimasto molto colpito in questo Congresso di Bologna da quanto esposto sulla formazione in un settore quale quello della terapia del dolore (in un Simposio organizzato, in una ottica sicuramente lungimirante dal Prof. Mugelli e dal Prof. Gепpetti) sulla esperienza dell'Ateneo fiorentino nel campo della didattica multidisciplinare in materia di terapia antalgica. È una esperienza innovativa, che anticipa quanto poi stabilito dalla Legge 38, e che dovrebbe fornire spunti di riflessione ed esempio su nuove modalità di didattica della Farmacologia (anche pre-laurea) nelle varie Facoltà di nostra pertinenza, in primis, ma non esclusivamente, della Facoltà di Medicina. Come ha accennato Carlo Riccardi "...dovremo impegnarci e lavorare su temi quali, ad esempio, la collocazione curriculare degli insegnamenti di farmacologia nei vari corsi di laurea...".

Ancora più esaltante ed impegnativo il ruolo della Farmacologia nella formazione post-laurea. Mi piace al riguardo ricordare il sempre crescente coinvolgimento, anche di tipo organizzativo, dei farmacologi in Dottorati di ricerca e in Master; sarebbe auspicabile una sempre maggiore integrazione ed internazionalizzazione; ciò allo scopo sia di aumentare la visibilità della Farmacologia tutta che di trovare maggiore supporto economico a tali iniziative, ma anche e soprattutto per poter offrire ulteriori possibilità di crescita culturale ed anche maggiori e più ampi sbocchi occupazionali ai giovani farmacologi.

Sono passati vent'anni da quando, il 6 agosto 1991, nasce il World Wide Web ed il suo creatore, Tim Berner-Lee, mette on line il primo sito Web. Ebbene, appare evidente che la formazione non possa prescindere dalle innovazioni tecnologiche. Ed allora, ben vengano iniziative, quale quella coordinata da Achille Caputi, di un corso FAD

introduttivo alla farmacovigilanza, corso gratuito accreditato per farmacisti, medici ed infermieri; un corso così strutturato presumibilmente riscuoterà un grande successo tra gli addetti ai lavori e costituirà sicuramente un modello da seguire ed ampliare al fine di affermare sempre più il ruolo centrale del farmacologo in molte delle attività pratiche nel mondo della Salute.

Innovazione nell'informazione

In questi ultimi anni, per merito dei Presidenti che mi hanno preceduto, il ruolo della SIF nella comunicazione si è andato via via accrescendo attraverso delle iniziative sempre maggiormente incisive e che hanno trovato nella Presidenza di Carlo Riccardi una strutturazione e organizzazione (attraverso una precisa regolamentazione) in grado di accrescerne la visibilità e l'importanza. Dall'ormai storico "Quaderni della SIF", il cui merito va ascritto quasi integralmente a Flavia Francini, a SIF-Farmaci in evidenza, SIF-Infarma, SIF-Farmacogenetica e Farmacogenomica, il Trial Clinico del Mese, lo Studio Osservazionale del Mese, il ruolo della SIF nell'informazione si è sempre più consolidato: tali rassegne informatizzate sono infatti un punto di riferimento imprescindibile per tutti gli operatori del settore pubblico e privato ed apprezzamenti in merito a tali iniziative ci giungono in maniera pressoché continua. In effetti il merito di tali iniziative è interamente ascrivibile a coloro che sono i responsabili scientifici delle singole testate ma, soprattutto, al contributo di tanti giovani entusiasti e competenti che ne permettono la periodica pubblicazione. E proprio per tanti giovani dobbiamo continuare a cercare e creare delle modalità con cui venga riconosciuto appieno e premiato il loro fondamentale contributo.

D'altra parte, una delle caratte-

ristiche di una Società moderna è rappresentata dalla necessità di fornire risposte ed opinioni immediate a problematiche e quesiti che si vengano a porre; è questo un compito arduo anche in considerazione della difficoltà a volte di avere opinioni assolutamente condivise da tutti e, soprattutto, che tali opinioni vengano ad essere comunicate in maniera chiara ed inequivocabile. È probabilmente giunto il momento che anche la SIF, come altre Società scientifiche, si avvalga di un apposito Ufficio Stampa in grado di affrontare in maniera organica e repentina le problematiche che emergono di volta in volta e che si adoperi per accrescere ulteriormente la visibilità della SIF.

Innovazione nell'organizzazione

Dalla data della fondazione della SIF (1939) sono trascorsi più di 70 anni, nei quali la Società, le aspettative dei suoi soci, la ricerca, il mondo accademico ed extra-accademico, l'industria del farmaco, etc., sono profondamente cambiati. Negli ultimi trent'anni, in particolare, l'alternarsi dei vari Presidenti e dei vari Consigli direttivi ha avuto sempre un punto di riferimento che ha permesso nel tempo di organizzare e strutturare i cambiamenti, di dare continuità, di consentire di raggiungere in maniera attuativa gli obiettivi prefissi: tale riferimento è stato ed è senza dubbio la Segreteria Organizzativa e, in particolar modo, la Dott.ssa Ida Ceserani. È evidente che anche nel mio mandato la Segreteria Organizzativa svolgerà un ruolo centrale ed imprescindibile, che dovrà tenere in considerazione ancora una volta i cambiamenti e le necessità che di volta in volta si presenteranno.

Un altro elemento che ha costituito sempre più parte integrante della SIF è stata la sezione di Farmacologia Clinica. Tale sezione ha acquisito sempre maggiore rile-

vanza nei rapporti con le istituzioni (soprattutto AIFA) e con i clinici, ed al tempo stesso nell'affrontare alcune problematiche di sicura rilevanza per il futuro della Farmacologia, quale ad esempio il ruolo della Specializzazione in Farmacologia Medica. Allo stesso tempo, in questi ultimi anni è emersa da alcuni gruppi di soci il desiderio, forse la necessità, di costituire dei gruppi di lavoro mirati e specializzati in determinati settori; sono nati pertanto dei gruppi sulla Farmacogenetica, sulla Farmacologia di genere, sul Tabagismo. Su tale linea, ed anche sull'esempio di altre Società europee di Farmacologia (ad esempio la BPS, che ha creato i cosiddetti "Special Interest Groups"), mi piacerebbe che anche la nostra Società organizzasse, in maniera strutturata e partecipativa, la nascita di Gruppi di Lavoro mirati: ciò alla scopo: (i) di fornire ad utenti esterni (Società scientifiche, istituzioni, Aziende del settore farmaceutico, etc.) ed interni (la stessa SIF) competenze per tematiche specifiche; (ii) di interagire maggiormente, in maniera bi- o pluri-direzionale, con altre società scientifiche, precliniche e soprattutto cliniche, degli specifici settori (anche tramite strumenti di informazione ad impronta farmacologica e di ricerca, nonché mediante eventi congiunti di formazione); (iii) di contribuire alla creazione di network di ricerca e disseminazione di proposte in occasione di bandi per finanziamenti alla ricerca nazionali ed internazionali.

È proprio quello delle interazioni che considero un aspetto che dobbiamo sempre più sviluppare ed innovare. In primo luogo i rapporti con le istituzioni nazionali, regionali e locali; dobbiamo operare per far sì che il nostro ruolo e le nostre competenze siano sempre più riconosciuti a livello centrale dal Ministero dell'Università e della Ricerca, da quello della Salute, ed anche da quello dello Sviluppo Economico, ma lo stesso deve

verificarsi, e questo è compito di tutti noi, a livello delle nostre realtà territoriali. Diversi nostri soci svolgono una fondamentale funzione culturale ed operativa nelle agenzie regolatorie, italiana, AIFA (in particolar modo, ma non soltanto, nella Commissione tecnico-scientifica) ed europea, EMA: mi auguro che il rapporto della SIF con tali agenzie, soprattutto con AIFA, sia maggiormente strutturato, con modalità che mi auguro di definire insieme, in uno spirito di onestà intellettuale, di collaborazione e di rispetto reciproco.

Un altro interlocutore "fisiologico" e privilegiato della SIF è e deve essere l'Industria farmaceutica. Le competenze della nostra Società in questo ambito sono evidentemente variegata ed integrata al settore farmaceutico: dal contributo alla sintesi ed alla identificazione (anche biotecnologica) di nuove molecole, all'approfondimento dei meccanismi fisiopatologici delle malattie (elemento questo indispensabile per la caratterizzazione di nuovi "target" terapeutici, ma anche per la comprensione più approfondita ed attuale del meccanismo d'azione di farmaci già consolidati), dalla farmacologia clinica alla farmacoepidemiologia ed alla farmacovigilanza, dalla farmaco-economia all'accesso al mercato dei presidi terapeutici, dalla terapia personalizzata alla ricerca nel settore delle malattie "rare", sono aspetti che devono creare legami sempre più profondi con l'industria del settore. Ma ciò deve sempre avvenire in una ottica di trasparenza estrema, di pluralità di posizioni, di valutazione critica dell'altrui operato. Ciò al fine di svolgere il nostro rispettivo ruolo nel rispetto e nell'interesse reciproco, ma nella assoluta indipendenza di opinione che costituisce il patrimonio fondamentale di ogni Società scientifica. Ed al riguardo mi piace ricordare il continuo supporto incondizionato da parte di Farmindustria (testimoniato anche qui a

Bologna dal Presidente Massimo Scaccabarozzi) alle nostre iniziative culturali e scientifiche e, in special modo, ai giovani ricercatori, molti dei quali, ci auguriamo, invertendo la tendenza attuale condizionata da situazioni contingenti nazionali ed internazionali, abbiano la possibilità in futuro di trovare significativi sbocchi occupazionali in un settore che rimane per noi di riferimento sicuro. E ciò anche nel campo più specifico della ricerca, dove la integrazione

pubblico-privato emerge in misura sempre maggiore come necessità imprescindibile per partecipare ad importanti finanziamenti nazionali ed europei.

Concludo ringraziandoVi ancora per la fiducia concessami. Ritengo che, in un momento difficile quale quello che stiamo attraversando, la chiarezza, la trasparenza e la lealtà siano indispensabili, soprattutto per coloro che decidono di assumere incarichi non solo di prestigio (indubbio), ma anche e

soprattutto di responsabilità: responsabilità chiaramente verso tutti, ma in special modo verso i giovani. In questa ottica, mi auguro, anzi sono certo, che tutti noi possiamo nei prossimi anni operare insieme con lo stesso spirito di unità e collegialità (indispensabile), con lo stesso entusiasmo, con la stessa voglia di affermarci, singolarmente e come Società, che abbiamo dimostrato in tutti gli anni trascorsi. ■

Farmacogenetica: cos'è e quali prospettive offre

Armando Genazzani e Salvatore Terrazzino

Università degli studi del Piemonte Orientale

La variabilità inter-individuale che si osserva nella risposta al trattamento farmacologico costituisce un problema rilevante nella pratica clinica. Questa variabilità ha sia un impatto sull'efficacia della terapia nel singolo paziente, sia sugli effetti collaterali e reazioni avverse. L'inefficacia terapeutica o la comparsa di effetti avversi ai farmaci è in parte intrinseco al concetto di farmaco e in parte dovuto al fatto che la maggior parte dei farmaci oggi in commercio non tiene conto delle singole individualità dei soggetti, bensì della popolazione media, per cui "funzionano" per la maggioranza dei soggetti, ma possono risultare inefficaci, se non tossici, in una percentuale significativa di pazienti. È oramai noto che la grande *variabilità* individuale che si osserva comunemente *nella risposta ai farmaci non* dipende solo da fattori clinici, quali età, stato nutrizionale, funzionalità renale ed epatica, interazioni tra farmaci, e da fattori ambientali e stili di vita, quali fumo e consumo di alcool, ma anche dai fattori genetici caratteristici di ciascun

individuo in grado di determinare differenze ereditarie nel metabolismo, nel trasporto e nei bersagli molecolari dei farmaci. L'identificazione delle basi genetiche che determinano la variabilità individuale nella risposta ai farmaci, intesa sia come efficacia terapeutica ed insorgenza di reazioni avverse, e l'implementazione di tali conoscenze nella pratica clinica sono gli obiettivi primari della *farmacogenetica/farmacogenomica*. Tali principi sono ovviamente applicabili a qualunque farmaco e patologia, ma una ristretta finestra terapeutica, una patologia grave o un effetto collaterale severo sono indici importanti per determinare l'impatto che la farmacogenetica potrebbe rivestire nel migliorare la farmacoterapia, l'outcome clinico e la qualità di vita del paziente. È ovviamente scontato che la farmacogenetica, in questi contesti, è economicamente sostenibile e vantaggiosa, in quanto aumenta l'efficacia delle terapie e riduce gli effetti collaterali.

Storicamente, uno dei primi esempi rilevanti di variabilità ge-

netica e farmacoterapia risale ai primi anni '80, quando fu chiarito il meccanismo responsabile della comparsa d'ipotensione ortostatica dopo trattamento con debrisoquina. Questo anti-ipertensivo, oggi non più utilizzato in clinica, è principalmente metabolizzato dall'enzima epatico appartenente alla famiglia dei citocromi Cyp450 codificato dal gene CYP2D6, responsabile del metabolismo di circa il 25% di tutti i farmaci oggi in commercio. La presenza di polimorfismi, cioè di variazioni nucleotidiche presenti in almeno l'1% della popolazione generale, nel gene CYP2D6, dà origine alla formazione di sottogruppi di pazienti: ad esempio i metabolizzatori lenti che presentano due alleli del gene non funzionali, e i metabolizzatori ultrarapidi che presentano un'aumentata espressione del gene a causa della duplicazione di un allele attivo. Nel caso di farmaci con finestra terapeutica ristretta, la diminuita attività metabolica osservata nei soggetti metabolizzatori lenti determina, a parità di dosaggio, una maggiore concentrazione ematica del farmaco, e

conseguentemente, un aumentato rischio di reazioni avverse, mentre l'elevata attività metabolica che si osserva nei soggetti metabolizzatori ultrarapidi può determinare una più bassa concentrazione ematica di farmaco che generalmente si traduce in una riduzione dell'efficacia terapeutica. Nel caso si somministrino un profarmaco, i soggetti metabolizzatori lenti con ridotta capacità di conversione del profarmaco nel suo metabolita attivo possono avere uno scarso beneficio dal trattamento farmacologico, mentre i soggetti metabolizzatori ultrarapidi, che convertono il profarmaco nel suo metabolita attivo più rapidamente, sono a rischio maggiore di manifestare reazioni avverse. È questo il caso, ad esempio, del tramadolo.

Il paradigma descritto per il CYP2D6, in cui i diversi individui metabolizzano diversamente il farmaco, può essere traslato a qualunque altro enzima del metabolismo. Bisogna inoltre notare che i geni che possono influenzare la risposta farmacologica non sono ristretti a quelli del metabolismo. Ad esempio, polimorfismi del recettore bersaglio o delle cascate di segnale a valle del recettore possono anch'esse influenzare la risposta clinica. A questo bisogna aggiungere che ciascun gene può presentare più polimorfismi (il CYP2D6 ne presenta oltre 100) e che vi sono milioni di polimorfismi descritti nel nostro genoma. Una complessità con la quale bisogna confrontarsi, e che bisogna semplificare individuando i polimorfismi clinicamente rilevanti, per poter traslare queste informazioni alla clinica.

Alcuni esempi di implementazione clinica della farmacogenetica

La ricerca nel campo della farmacogenetica sta avendo una crescita esponenziale con oltre 1.000 lavori scientifici pubblicati ogni anno. Questo breve articolo non intende

fornire elenchi o essere omnicomprensivo, ma solamente fornire alcuni esempi per identificare la direzione che sta prendendo la disciplina. Molti articoli si sono soffermati sui singoli polimorfismi che identificano sotto-popolazioni di pazienti nelle varie discipline mediche e la *Food and Drug Administration* (FDA) ha anche redatto un elenco dei "valid genomic biomarkers in the context of approved drug label", ossia dei biomarcatori genomici ritenuti validi ai fini delle informazioni per l'uso dei farmaci (<http://fdadrugs.legalview.info/legal-issue/a-p-l/fda-alerts/table-of-valid-genomic-biomarkers-in-the-context-of-approved-drug-label/447188/>). A questi articoli ci si può riferire per elenchi esaustivi.

Tra i test farmacogenetici obbligatori secondo il documento FDA vi è quello che valuta lo stato mutazionale per il gene KRAS in relazione all'impiego di anticorpi monoclonali anti-EGFR. In pazienti con carcinoma coloretale metastatico, la presenza nel tumore di mutazioni del gene KRAS conferisce resistenza al trattamento con gli anticorpi monoclonali cetuximab e panitumumab, in grado di bloccare il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Come dimostrato da numerosi studi clinici e da una recente meta-analisi (1), il beneficio dal trattamento con gli inibitori anti-EGFR è limitato ai pazienti con KRAS *wild-type*, mentre i pazienti che presentano mutazioni per KRAS, e che costituiscono circa il 40% dei casi, non traggono alcun beneficio dal trattamento con gli inibitori anti-EGFR. Sulla base di queste evidenze, la *European Medicines Agency* (EMA) ha approvato l'utilizzo degli anticorpi monoclonali cetuximab e panitumumab solo in pazienti con KRAS *wild type*. Tale situazione si è riproposta con il recettore EGFR nel carcinoma polmonare non a piccole cellule e con BRAF nel melanoma. È probabile che queste situazioni

di commistione tra farmacogenetica, farmacologia e discipline regolatorie non rimarranno isolate. È infatti ormai la norma, durante lo sviluppo clinico di un farmaco oncologico, lo sviluppo di *companion kits* in grado di identificare popolazioni che maggiormente beneficeranno del trattamento. Gli screening per la ricerca delle mutazioni per KRAS o EGFR costituiscono due esempi di test farmacogenetici di utilizzo routinario nei laboratori di Anatomia Patologica. È da notare che in questo contesto non è il DNA germinale del paziente ad influenzare la risposta, ma il DNA del tumore. Nella terapia oncologica, però, l'influenza del DNA germinale è importante, e vi sono innumerevoli evidenze che lo studio di particolari polimorfismi germinali (ad esempio tiopurina S-metiltransferasi, diidropirimidina deidrogenasi, UGT1A1) sarebbe importante per indirizzare verso determinate terapie o dosaggi e aumentare l'overall survival riducendo gli effetti collaterali gravi. La necessità di interpretare i risultati, al momento, frena la diffusione di questa pratica.

Il caso dell'abacavir, la cui variabilità è anch'essa legata al DNA germinale, è anch'esso un ottimo esempio di farmacogenetica nella pratica clinica. In breve, l'abacavir, un farmaco inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa approvato per il trattamento dell'HIV in combinazione con altri antiretrovirali, può indurre una reazione grave da ipersensibilità. Uno studio controllato prospettico randomizzato in doppio cieco (PREDICT-1) ha dimostrato che tale ipersensibilità è legata alla presenza dell'allele HLA-B*5701 (2). Lo studio ha coinvolto 1956 pazienti reclutati da 314 centri in Europa e Australia e ha dimostrato in maniera inequivoca come l'incidenza di una grave forma di ipersensibilità ad abacavir potenzialmente mortale, osservata in circa il 4-8% dei pazienti trattati, poteva essere ridotta tramite l'esecuzione di uno screening geneti-

co per l'identificazione dell'allele HLA-B*5701. Sulla base dei risultati di questo studio, sono apparse due note informative, una della FDA ed una dell'EMA che raccomandano lo screening per l'allele HLA-B*5701 prima di iniziare la terapia con abacavir e che tale farmaco non deve essere somministrato a quei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLAB*5701, a meno che nessuna altra opzione terapeutica sia disponibile. Tuttavia, occorre sottolineare che la diagnosi clinica di sospetta reazione di ipersensibilità ad abacavir deve rimanere la base sulla quale adottare una decisione clinica. Pertanto, anche in assenza dell'allele HLA-B*5701, è importante interrompere il trattamento con abacavir qualora, su basi cliniche, non si possa escludere una reazione di ipersensibilità al farmaco.

Un'altra classe importante di farmaci da considerare in questo contesto sono i farmaci con un ristretto indice terapeutico. L'FDA ha recentemente approvato l'utilizzo di test farmacogenetici per la ricerca di due polimorfismi del gene CYP2C9 (rs1799853 e rs1057910) ed un polimorfismo per VKORC1 (rs9923321), in relazione all'impiego del warfarin, il più importante anticoagulante impiegato nella prevenzione a lungo termine di eventi tromboemolici. Malgrado non sia obbligatorio, nel riassunto delle caratteristiche del warfarin viene raccomandata l'analisi farmacogenetica per una migliore gestione del paziente in terapia anticoagulante. Ad oggi, l'algoritmo basato sulla conoscenza dell'età del paziente, dell'altezza e i tre polimorfismi citati (CYP2C9 e VKORC1) è in grado di spiegare approssimativamente il 50% della variabilità della dose richiesta di warfarin (3), ma è da notare che tale algoritmo è in parte ridondante per la presenza di un attento monitoraggio attraverso l'*International Normalized Ratio* (INR) negli ospedali. Malgrado questa considerazione, un recente studio (4) ha dimostrato che i soggetti

con caratterizzazione farmacogenetica presentano, nei sei mesi successivi all'inizio della terapia con warfarin, il 31% di riduzione delle ospedalizzazioni totali e il 28% in meno dei ricoveri per sanguinamento o tromboembolismo, rispetto ai pazienti senza caratterizzazione farmacogenetica. Tuttavia occorre sottolineare che l'utilità clinica della caratterizzazione farmacogenetica per warfarin sembra ridursi man mano che passa il tempo dall'inizio della terapia, fino a diventare irrilevante (5). Una situazione simile a quella del warfarin è data dalla ciclosporina e dal tacrolimus, farmaci immunosoppressori con un indice terapeutico ristretto e una grande variabilità individuale dovuta a cause farmacogenetiche. Anche in questo caso sarebbe possibile ottenere informazioni attraverso lo screening farmacogenetico (CYP3A5), ma il monitoraggio ematico è al momento lo standard clinico.

Malgrado che vi siano molti altri esempi di implementazione o possibile implementazione immediata di screening farmacogenetici nella pratica clinica, per molti farmaci vi sono solo informazioni che evidenziano un ruolo importante della variabilità genetica ma non esistono delle indicazioni sul come comportarsi a livello clinico. Ad esempio, l'FDA ha imposto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto del clopidogrel un "black box warning" che allerta i medici e i pazienti sul ruolo delle comuni varianti del gene CYP2C19 nel mediare l'azione del farmaco. Tuttavia, non è noto quale sia il dosaggio ottimale di clopidogrel in base al genotipo CYP2C19 e studi più recenti hanno anche suggerito che i polimorfismi del gene della parooxonasi-1 possono essere altrettanto importanti.

Conclusioni e prospettive future

La farmacogenetica è una realtà clinica e varie organizzazioni

nazionali ed internazionali hanno stressato, in vario modo, la sua capacità di migliorare la farmacoterapia attuale e il suo potenziale futuro. Ad esempio, le assicurazioni americane rimborsano vari test farmacogenetici e l'EMA e l'FDA sono molto attive nello stilare linee guida su come sviluppare questi test e nell'approvare quelli con solide basi scientifiche. Anche in Italia, alcuni dei test di farmacogenetica non legati a companion kit sono rimborsati in alcune Regioni dal SSN.

Non c'è dubbio, però, che la farmacogenetica non ha ancora espresso il suo vero potenziale e valore. Problemi di varia natura ne frenano lo sviluppo. In un recente studio condotto negli Stati Uniti, si è dimostrato che circa il 25% dei pazienti ricevono prescrizioni di farmaci che riportano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto informazioni inerenti la farmacogenetica (6). La sensazione, però, è che tali informazioni non sono utilizzate per ottimizzare la terapia. Inoltre, un secondo problema è che le analisi farmacogenetiche raramente forniscono informazioni univoche. Queste devono infatti essere interpretate e la conseguenza clinica di un determinato risultato deve prendere in considerazione, caso per caso, vari elementi, quali le alternative terapeutiche disponibili, gli aggiustamenti di dose, la rilevanza relativa dei singoli polimorfismi, ecc. L'assenza di tale interpretazione può portare ad ignorare le informazioni o, ancor peggio, a sovrastimarle. Ad esempio, un importante lavoro sui biomarker del carcinoma ovarico ha dimostrato che tali informazioni, in assenza di un filtro interpretativo, hanno portato ad un gran numero di operazioni chirurgiche inutili (7).

Non è quindi un caso che i maggiori successi di farmacogenetica si sono avuti in circostanze nelle quali il risultato del test ha determinato obbligatoriamente la terapia da effettuare. In particolare,

questa situazione rispecchia l'analisi dei tumori per mutazioni che determinano un aumento nella risposta ad un determinato trattamento (KRAS, EGFR, BRAF) e che sono sancite dalle indicazioni del farmaco.

Questa situazione non rispecchia però il potenziale della farmacogenetica, intesa come personalizzazione della terapia e non come stratificazione dei pazienti. Tale potenziale risiede principalmente nello studio del DNA germinale. Come fare, adesso, per far decollare questa disciplina permettendole di migliorare la farmacoterapia nel *primary care* e in tutte quelle discipline specialistiche in cui vi è un impatto potenzialmente molto importante (ad esempio oncologia, neurologia, virologia, psichiatria, cardiologia, ecc)? Una possibile strada è quella dello stabilire dei centri di riferimento di farmacogenetica con conoscenze approfondite di farmacologia e farmacoterapia in grado non solo di fare le analisi, ma anche di fornire, ove necessari, delle consulenze interpretative. Inoltre, sarebbe auspicabile che, accanto alla farmacogenetica, queste unità utilizzassero analisi farmacocinetiche e, ove economicamente e fattivamente possibile, farmacodinamiche.

Un ulteriore problema è rappresentato dalla ricerca in ambito farmacogenetico. Come detto, gli articoli che si occupano di questa problematica sono innumerevoli

e stanno crescendo, ma molti di questi articoli, per quanto scientificamente molto validi, non soddisfano i criteri necessari per poter modificare la pratica clinica. Inoltre, molti dei farmaci che potrebbero usufruire di questo approccio non sono più coperti da brevetto e quindi non vi è un forte interesse industriale a caratterizzarli ulteriormente. È quindi necessario ideare nuovi modelli di finanziamento per questo campo, che potrebbero vedere coinvolte le comunità Scientifiche, ma anche le industrie che posseggono il brand e quelle del mercato degli equivalenti. Non bisogna infatti sottovalutare il fatto che la farmacogenetica, concettualmente, si contrappone al concetto di classi terapeutiche omogenee, ma può farlo in maniera efficace solo in presenza di dati scientifici solidi, fornendo valore aggiunto ai singoli prodotti. Il modello inglese nel campo della terapia oncologica in questo contesto è interessante: una partnership tra governo, Sistema Sanitario Nazionale e industrie private, coordinato dalla *charity* Cancer Research UK, ha stanziato circa 9 milioni di euro in tre anni per valutare l'impatto della farmacogenetica in oncologia e armonizzare le pratiche nei diversi centri coinvolti.

BIBLIOGRAFIA

1. Adelstein BA, Dobbins TA, Harris CA, Marschner IC, Ward RL. A systematic

review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 1343-54.

2. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358: 568-79.
3. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, Wood P, Kesteven P, Daly AK, Kamali F. The impact of CPY2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patinet characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005; 106: 2329-33.
4. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MMWES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2804-12.
5. Rane A, Lindh JD. Pharmacogenetics of anticoagulants. *Hum Genomics Proteomics* 2010; 2010: 754919.
6. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, et al. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States Food and Drug Administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 992-8.
7. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, et al. PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011; 305: 2295-303.

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e genere

Margherita Neri

Professore a contratto presso la Scuola di Specializzazione Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pavia

Vi è ormai un consenso generale sull'esistenza di differenze di genere nella patogenesi, la percezione, la presentazione e la risposta terapeutica nella Bron-

copneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), anche se persistono aspetti di confusione e sono certamente necessarie ulteriori ricerche al fine di comprendere

appieno la varietà di modi in cui natura, cultura ed aspetti sociali interagiscono nello sviluppo e nella manifestazioni della malattia (1).

Da tempo è noto che gli uomini e le donne percepiscono e riferiscono i propri sintomi in modo diverso e per molte malattie è anche chiaro che maschi e femmine sviluppano sintomi e manifestazioni cliniche differenti a diversi stadi di una malattia e rispondono in modo diverso alla terapia. Tradizionalmente, le donne sono state considerate più propense a denunciare i sintomi e più sensibili ai cambiamenti di status della patologia.

In relazione alle caratteristiche di presentazione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) nei maschi e femmine, sono stati pubblicati alcuni contributi importanti ad esempio nello studio della European Respiratory Society sulla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (EUROSCOP) (2). In questo studio, pazienti di entrambi i sessi con BPCO sono stati seguiti per 3 anni. Venivano riferiti i sintomi accusati e la prima differenza rilevata consisteva in una migliore correlazione tra la funzione polmonare ed intensità della dispnea nei soggetti di sesso maschile, così come era migliore nei soggetti di sesso maschile la percezione di una riduzione dei sintomi in seguito al miglioramento funzionale documentato con spirometria (FEV1). Anche la produzione di escreato è risultata ridotta dopo un trattamento steroideo solo nei maschi, mentre alle successive visite di controllo il numero di sigarette fumate correlava con il rischio di presentare escreato e dispnea nei maschi, ma non nelle femmine. In generale i sintomi sembravano essere meglio correlati con il miglioramento o il peggioramento funzionale nei maschi rispetto alle femmine. È interessante notare che le donne riferivano più frequentemente una remissione dei sintomi nel primo anno di follow-up, ma dopo il periodo di 3 anni le differenze di prevalenza dei sintomi tra maschi e femmi-

ne scomparivano.

In un altro lavoro (3) gli Autori hanno somministrato questionari sui sintomi respiratori ed eseguito una spirometria a 1034 pazienti (47% donne) che si erano recati dal loro medico di medicina generale per qualsiasi motivo e che riferivano di aver fumato almeno 20 pacchetti di sigarette nella loro vita. I maschi avevano una storia di fumo molto più significativa di quella delle femmine e più probabilità di avere un rapporto FEV1/VC alterato, ma la percentuale di femmine che riferivano dispnea era più elevata di quella dei maschi, mentre era molto più bassa quella delle donne che lamentavano la presenza di espettorato.

Un altro dato interessante è che non c'era differenza nella prevalenza di ostruzione delle vie aeree tra maschi e femmine utilizzando come cut-off il rapporto FEV1/VC inferiore al 70%, ma c'era una differenza significativa nella etichettatura diagnostica; infatti le donne avevano molte minori probabilità di essere riconosciute come portatrici di BPCO a parità di dati funzionali.

Presi insieme, questi studi sono coerenti con altri che suggeriscono che le donne riferiscono più frequentemente alcuni sintomi, quali dispnea e sibili, ma non è così per altri i sintomi, in particolare tosse ed escreato.

Inoltre in altri studi è stato rilevato che le donne con BPCO sperimentano un impatto maggiore sulla capacità di esercizio, dispnea e qualità della vita rispetto agli uomini. In uno studio spagnolo (4), tra pazienti BPCO con pari gravità della limitazione al flusso aereo, le donne erano tendenzialmente più giovani, avevano fumato meno (un numero inferiore totale di pacchetti-anno) e presentavano migliore ossigenazione. Nonostante questo, la capacità di svolgere esercizio fisico era più ridotta, lamentavano un maggior grado di dispnea per

lo stesso esercizio ed era peggiore il punteggio di rilevazione della qualità della vita; veniva infine riscontrata una elevata prevalenza di depressione. Quest'ultimo dato è stato confermato da altri studi (5, 6).

Va ricordato che la popolazione dello studio EUROSCOP presentava ostruzione delle vie aeree relativamente lieve e molti erano fumatori attivi: è possibile che questi risultati non possano essere generalizzabili ai pazienti con BPCO più grave, ma queste differenze tra maschi e femmine possono essere importanti per indirizzare il medico alla diagnosi precoce della BPCO ed ottenere conferma con l'esecuzione di una spirometria.

Alcuni studi hanno confermato una elevata prevalenza dei sintomi quali dispnea, astenia, affaticabilità nelle donne con BPCO che è coerente con l'osservazione EUROSCOP sulla maggiore prevalenza di quasi tutti i sintomi nelle donne ad eccezione della produzione di escreato.

Le implicazioni di queste differenze nel riferire i sintomi possono essere significative non solo in relazione alla individuazione e la diagnosi di BPCO, ma anche della gestione e dell'accuratezza della prognosi clinica. Le differenze di sensibilità diagnostica e gestione sono state evidenziate in uno studio nordamericano (7), nel quale è stata valutata la risposta dei medici di Medicina Generale ad un caso ipotetico di BPCO. La diagnosi di BPCO era significativamente più probabile nei maschi rispetto alle femmine; inoltre la spirometria veniva prescritta raramente, in particolare nelle donne. Questo dato è stato confermato dai risultati dello studio "Confronting COPD International Survey" (5), che ha dimostrato che anche dopo aggiustamenti per età, pacchetti-anno e grado di dispnea, le donne hanno meno probabilità di ricevere la prescrizione di una

spirometria. Un altro dato interessante di questo studio è che alle donne veniva invece più facilmente consigliato di smettere di fumare rispetto agli uomini, suggerendo l'esistenza di un ulteriore bias di comunicazione che potrebbe influenzare negativamente la gestione della patologia in entrambi i sessi.

Altri studi suggeriscono anche che alle donne vengono a volte prescritti farmaci respiratori in modo inappropriato, senza una chiara diagnosi, aumentando la possibilità di effetti collaterali e senza efficacia certa. Al contrario, i maschi con ostruzione delle vie aeree più lieve possono ricevere meno spesso prescrizioni di farmaci con un potenziale effetto negativo sulla progressione della malattia (8).

Gli effetti differenti del fumo di sigaretta nei maschi e nelle femmine sono stati descritti in un gran numero di studi e, anche se ci sono alcuni dati contrastanti, sembra che in genere le femmine siano più gravemente colpite a parità di livelli di esposizione (pacchetti-anno) rispetto ai maschi, sia in termini di sintomi sia di gravità dell'ostruzione delle vie aeree (9, 10).

Molti studi hanno dimostrato che la prevalenza di iperreattività delle vie aeree è più alta nelle femmine rispetto ai maschi, e questo è noto per essere un importante fattore di rischio per lo sviluppo di ostruzione delle vie aeree nei fumatori.

Dai dati del Copenhagen City Heart Study risulta che le donne presentano una maggiore perdita della funzione polmonare a parità di pacchetti-anno rispetto ai maschi, ed il rischio di ospedalizzazione in relazione ai pacchetti-anno è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (11). Anche altre ricerche confermano che, a parità di storia di fumo, le donne possono subire maggiore impatto da parte della BPCO, in termini di effetti sullo stato

di salute, tolleranza allo sforzo, dispnea e rischio di ricovero in ospedale (12).

Oltre alle differenze di genere osservate in relazione agli effetti dannosi del fumo di sigaretta, sembrano esservi differenze tra maschi e femmine nella risposta al trattamento, anche se tradizionalmente gli studi clinici vengono effettuati reclutando in grande prevalenza soggetti di sesso maschile. I fumatori rispondono meno bene ai corticosteroidi per via inalatoria, in particolare nell'asma, ma i risultati dello studio EUROSCOP hanno suggerito che ci potrebbero essere effetti differenziati della terapia nella BPCO lieve, con una migliore risposta nel sesso maschile.

Anche le risposte agli interventi non farmacologici, come la riabilitazione polmonare, possono differire: le donne riferiscono maggiori benefici a breve termine rispetto ai maschi per quanto riguarda dispnea ed astenia, sintomi che hanno importanti implicazioni prognostiche nella BPCO, ma nel lungo periodo la situazione sembra rovesciarsi.

Un'altra interessante differenza riguardante la risposta alle terapie non farmacologiche è riportata nel Lung Health Study (13): i soggetti di sesso maschile riuscivano a mantenere l'astensione dal fumo a 12 e 36 mesi in maggior misura rispetto alle femmine, anche se tra coloro che avevano smesso dopo 1 anno le donne presentavano un miglioramento del FEV1 più pronunciato.

In conclusione sappiamo che esistono differenze di genere nella segnalazione dei sintomi, la diagnosi, l'esecuzione di test funzionali, la risposta al trattamento e quindi nella prognosi della BPCO. Tali differenze sono ancora poco conosciute e meritano ulteriori studi approfonditi al fine di offrire ad entrambi i sessi terapie il più possibile efficaci e

personalizzate.

BIBLIOGRAFIA

1. Jenkins C. Mars and Venus in the GP's office *Eur Respir J* 2006; 28: 259-261.
2. Watson L, Schouten JP, Löfdahl C-G, Pride NB, Laitinen LA, Postma DS. Predictors of COPD symptoms: does the sex of the patient matter? *Eur Respir J* 2006; 28; 311-318.
3. Dales RE, Mehdizadeh A, Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch J. Sex differences in the clinical presentation and management of airflow obstruction. *Eur Respir J* 2006; 28; 319-322.
4. Torres JP, Casanova C, Hernandez C, et al. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005; 128: 2012-2016.
5. Watson L, Vestbo J, Postma DS, et al. Gender differences in the management and experience of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004; 98: 1207-1213.
6. Chavannes NH, Huibers MJ, Schermer TR, et al. Associations of depressive symptoms with gender, body mass index and dyspnea in primary care COPD patients. *Fam Pract* 2005; 22: 604-607.
7. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691-1695.
8. Dales RE, Mehdizadeh A, Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch J. Sex differences in the clinical presentation and management of airflow obstruction. *Eur Respir J* 2006; 28; 319-322.
9. McKay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003; 8: 123-130.
10. Connet JE, Murray RP, Buist AS, et al. Changes in smoking status affect women more than men: results of the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 2002; 157: 973-979.
11. Prescott E, Berg AM, Andersen PK, et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 10: 822-827.
12. Torres JP, Casanova C, Hernandez C, et al. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005; 128: 2012-2016.
13. Dijkstra A, Vonk JM, Koppelman GH, et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006; 61: 105-110.

Bioequivalenti: 15 anni dopo

Luigi Santoiemma

MMG Area Nazionale del Farmaco SIMG Commissione Appropriata Prescrittiva Regione Puglia

Premessa

A 15 anni dalla introduzione in Italia della normativa regolatoria sul farmaco generico, nel nostro Paese si registra un rilevante ritardo nella crescita della quota di mercato da esso detenuta rispetto ad altri Paesi. Dal record della Polonia dell'84% circa per volume e 60% per spesa, passando per la Germania con il 68%/volume e 22%/spesa, si arriva all'Italia (penultimo posto, prima della Grecia), con 10%/volume e 7%/spesa

(fonte European Generic Medicine Association, su:

<http://www.assogenerici.org/2011/centrostudi1.asp?s=2&p=1&modulo=europa>).

Sulla lettura dei numeri crudi si deve sempre usare cautela e aprire la discussione su molte possibili piste di discussione, compresa quella che, evidentemente, in Italia i generici costano mediamente più che in altri Paesi. Varrà comunque la pena di rivedere, nel suo complesso, la percezione che

finora la classe medica italiana è riuscita a farsi del farmaco generico.

Dopo 15 anni (Box 1) di farmaci generici/equivalenti (che da ora in avanti chiameremo solo equivalenti) possiamo sperare che tutti gli operatori in campo farmaceutico, medici, farmacisti, ISF, abbiano ben chiaro il significato di farmaco equivalente e il concetto stesso di bioequivalenza? La risposta è, ovviamente, no. Non è ancora a tutti ben chiaro, altrimenti

Box 1

Legge. n. 425 8/8/1996.

Farmaco generico: medicinale la cui formulazione non sia più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio attivo (DCI= Denominazione Comune Internazionale) seguita dal nome del titolare della AIC.

Dal 2005, in Italia, il farmaco generico è ridefinito "equivalente". L'operazione puntava a rimuovere dal generico una connotazione di economicità a scapito della qualità. N.B.: tutto il resto del mondo non ha avvertito questa necessità e il farmaco equivalente continua a essere chiamato "generic drug".

questo articolo non sarebbe stato scritto.

Poche settimane fa, partecipando ad un Advisory Board sulla terapia anti-ipertensiva e in particolare sui farmaci del SRAA, ho potuto udire un caro amico, valente cardiologo e docente universitario – al quale, a sgombrare il campo da qualsiasi equivoco, affiderei in qualsiasi momento la mia salute cardiaca – che, a proposito di farmaci equivalenti, tuonava: "Io non darò mai ai miei pazienti una pillola che potrebbe contenere il 20% in meno di principio attivo!".

Bene, consolazione, il problema di comprensione non affligge solo alcune parti delle forze del Sistema Sanitario, vedi la Medicina Generalista, ma è trasversale.

Perché accade tutto questo, perché 15 anni non sono bastati a trasmettere e comprendere le informazioni fondamentali a proposito di farmaci equivalenti?

Accettando l'idea di essere lacunosi e non esaustivi nel considerare tutte le variabili che possono aver incrociato questo evento, potremmo individuare almeno tre elementi principali:

1) un difetto di comunicazione istituzionale. Le istituzioni sanitarie, tanto nazionali che regionali, non hanno brillato per la scelta di strategie di comunicazione efficienti e convincenti. Inizialmente non c'è stata alcuna forma di comunicazione. L'ingresso del primo generico-equivalente nel mercato italiano (cito a memoria, la ticlo-

pidina) non è stato preceduto da alcuna forma di comunicazione e la classe medica si è confrontata con questa novità, cui non era abituata, cercando informazioni dove le poteva trovare. Ovviamente le prime a fare informazione, anzi contro-informazione, sono state le aziende farmaceutiche che perdevano l'esclusiva brevettale per alcuni farmaci. L'informazione istituzionale arriva più tardi, quando si cominciava a vedere che la crescita del mercato degli equivalenti era più lenta che altrove.

E qui il secondo errore metodologico.

Si poteva dire: "Cari medici, i farmaci generici sono esattamente fatti così, queste le loro caratteristiche e l'iter registrativo che de-

vono subire. Vi diciamo subito che qualche problema, sia pure non fondamentale, è ancora aperto e cercheremo di risolverlo nel più breve tempo possibile. Anzi per la vostra sicurezza e per quella dei

vostrici pazienti, rafforzeremo ancora più che sul farmaco brandeato a brevetto non scaduto, la filiera dei controlli”.

Invece, sostanzialmente, è stato detto: “Distinti medici, non ca-

priamo perché non vi state affezionato ai generici come avviene in altri Paesi, eppure, vi assicuriamo noi che sono esattamente identici agli originatori, quindi fidatevi e prescrivete”.

Box 2

“La bioequivalenza è un principio fondamentale poiché attesta che i due medicinali, quello registrato e il generico, hanno lo stesso comportamento terapeutico: dovranno, infatti, risultare identici anche numerosi altri parametri, quali efficacia terapeutica, potenza dell’azione, tempo di comparsa dell’effetto e della sua durata, effetti collaterali e loro incidenza...”

-Efficacia terapeutica: è un parametro clinico che si valuta con studi di confronto condotti in maniera controllata.

-Potenza dell’azione: parametro farmacodinamico, non di bio-equivalenza.

-Effetti collaterali e incidenza: ambito di farmacovigilanza.

Nessuno di questi parametri è riconducibile al concetto di bio-equivalenza!

-Tempo di comparsa dell’effetto e sua durata: approssimiamo questi al T_{max} (che pure è un’altra cosa): non è richiesto quasi mai negli studi di bioequivalenza.

Ovvero, approssimando erroneamente i concetti di bio-equivalenza e attività terapeutico-clinica si contribuisce ad aumentare la confusione.

E i risultati della confusione sono evidenti a tutti.

(Rubrica “Osservatorio ricerca”, a cura dell’Istituto Superiore di Sanità, da Rivista del Medico Pratico 628/09).

Un esempio di comunicazione da riconsiderare, nel Box 2.

2) Pesante controinformazione delle aziende farmaceutiche. “Il 20% in meno nelle compresse”; “Chissà in quale sottoscala producono?”; “E gli eccipienti, dove li mettiamo?”; e così andare...

3) Assenza, di fatto, di informazione alla classe medica da parte delle aziende che producono generici. Pochissime aziende hanno avuto qualche contatto nei nostri studi. L’argomento delle interviste è stato fornire elementi di conoscenza sulla realtà produttiva della azienda presentata, piuttosto che una adeguata informazione sulla identità del farmaco generico, magari insistendo proprio, ad esempio, sul concetto di bio-equivalenza.

Questi fattori, con diverso peso specifico e insieme a tanti altri meno ponderabili, hanno probabilmente contribuito a determinare l’attuale situazione di confusione che ancora circonda il mondo del farmaco equivalente.

Esula dagli scopi di questo articolo, per motivi di spazio e opportunità, una ulteriore ripresa degli aspetti regolatori e farmacologici che definiscono il farmaco equivalente per i quali rimando all’esauritivo Position Paper della SIF sull’argomento (Quaderni della SIF, n. 25 – marzo 2011).

In considerazione però del ruolo del concetto stesso di bioequivalenza e delle incertezze ancora diffuse, potrà essere forse utile un ulteriore passaggio di chiarimento (Box 3).

Allora, la bioequivalenza è affermata quando l’intervallo di confidenza al 90% delle medie dei parametri in esame (e per molti farmaci generici sono sufficienti, per la registrazione, AUC e C_{max}) deve essere compreso tra 0,80 e 1,25.

Il fatto che questo intervallo di variabilità equivalga ad un limite del +/- 20% è stato più volte oggetto di diversa e non sempre corretta interpretazione; gioverà un chiarimento, speriamo “definiti-

vo”, su questo aspetto (Box 4).

A questo punto, si possono porre due domande interessanti:

1) Questo intervallo di variabilità ammesso nel riconoscimento della bio-equivalenza potrebbe comportare delle ricadute in ambito clinico con esiti non accettabili?

2) Cosa dice la letteratura sulla equivalenza clinica in termini di efficacia e della sicurezza degli equivalenti in questo ambito terapeutico?

Kesselheim, della Harvard Medical School di Boston, pubblica nel 2008, su *Jama*, i risultati di una metanalisi basata su una poderosa revisione sistematica di letteratura.

Vengono esaminati studi di efficacia clinica e safety e, separatamente, editoriali sulla sostituibilità dei brandeato con equivalenti.

47 studi clinici, di cui 38 RCT’s, studiano 9 classi di farmaci cardiovascolari. Tra questi:

- beta bloccanti, 7 studi. Tutti confermano equivalenza;

Box 3

Cosa si intende per bioequivalenza tra farmaco generatore e farmaco generico?

Ricordiamo che il termine “bioequivalente” compare nella definizione del farmaco generico formulata nell’art.1, comma 3, del Decreto Legge n.323 del 20 giugno 1996, convertito in legge n.425/1996, ed è un requisito fondamentale che lega il farmaco generatore e il generico da esso originato.

Cosa definisce la “bioequivalenza”?

Sostanzialmente la garanzia di un profilo di biodisponibilità simile tra farmaco generatore (a brevetto scaduto) e il suo generico. In questo caso dobbiamo intendere per biodisponibilità l’entità e l’andamento nel tempo del passaggio nel torrente ematico del principio attivo somministrato per via diversa che non sia l’endovenosa (orale, ad esempio).

In particolare, la bioequivalenza è sostenuta da un simile profilo tra generatore e generico per quel che attiene i seguenti parametri farmacocinetici:

- AUC, Area sotto la curva, ovvero un parametro integrato tra la concentrazione ematica del farmaco e il suo andamento nel tempo
- Cmax, concentrazione massima ottenibile nel sangue di quel farmaco
- Tmax, tempo necessario a raggiungere la concentrazione massima.

Perché questo? Non è sufficiente che generatore e generico siano caratterizzati dalla stessa composizione quali- quantitativa (stesso principio attivo, stessa quantità per ogni unità posologica) e dalla stessa forma farmaceutica per garantire la stessa vita farmacocinetica e la stessa attività farmacodinamica?

In linea di principio, sì, potrebbe bastare, se fossimo sicuri che entrambi fossero prodotti secondo gli stessi standard produttivi, purezza di materie prime, tecnologie farmaceutiche, etc. In sostanza se il produttore fosse fisicamente lo stesso per entrambi. Dato che così non è, la norma fissa questo concetto: se generatore e generico, dopo la somministrazione, hanno una simile biodisponibilità, molto probabilmente produrranno gli stessi effetti terapeutici attesi.

Allora i due farmaci si riterranno bioequivalenti se “l’intervallo di confidenza al 90% per i rapporti delle medie dei valori di AUC e Cmax (in alcuni casi anche di Tmax) saranno compresi tra 0,80 e 1,25”.

Capiamo perché. Quando si fa uno studio di bioequivalenza si arruolano 15-20 volontari sani (non meno di 12, secondo le “Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence” CPMP-EMEA, 26 Luglio 2001) che assumono in tempi diversi ben distanziati una dose di entrambi i farmaci (generatore e generico); in ogni soggetto si determinano i valori farmacocinetici richiesti (Cmax, AUC, Tmax, etc); in ogni singolo soggetto avremo quindi un rapporto tra i valori ottenuti dopo somministrazione dei due farmaci; faremo una media dei rapporti singoli e otterremo un rapporto medio (es. il rapporto medio delle AUC sarà 0,99, ovvero dato per 1 il valore medio di AUC dopo somministrazione del generatore, sarà 0,99 il valore medio dopo somministrazione del generico, ovvero quasi la stessa cosa). Ma il valore medio non mi dà un’idea di quanto sono diversi i valori dei singoli, allora l’intervallo di confidenza (IC) al 90% mi dirà, in sostanza, in quale intervallo sarà probabilmente presente il 90% dei valori esaminati, quindi una idea della variabilità dei campioni.

In caso di bioequivalenza l’intervallo di confidenza al 90% delle medie dei parametri in esame (e per molti farmaci generici sono sufficienti, per la registrazione, AUC e Cmax) deve essere compreso tra 0,80 e 1,25; in conseguenza di ciò sarà ammesso che solo nel 10% dei valori riportati il rapporto tra quelli ottenuti dopo somministrazione del generico e quelli dopo generatore potrebbe inferiore a 0,8 o superiore a 1,25.

Perché è stato scelto questo intervallo?

Perché si assume che la variabilità intraindividuale (diversi campioni dello stesso soggetto dopo lo stesso farmaco) e interindividuale (differenze tra individui diversi trattati con lo stesso farmaco) possa arrivare anche a un valore prossimo al 20% e che tale valore non comporti un cambiamento significativo nell’attività terapeutica del farmaco.

Box 4

SE L'INTERVALLO DI CONFIDENZA AL 90% DEVE RICADERE TRA 80 E 125% PERCHÈ LA DIFFERENZA TOLLERATA È +/- 20% E NON -20 E + 25%?

I dati di bioequivalenza vengono analizzati secondo una duplice procedura "one sided", ovvero il primo test serve a verificare che la biodisponibilità del generico non sia inferiore al 20% rispetto all'originatore (quindi AUC e Cmax uguale o superiore a 80% nel rapporto generico/originatore). Il secondo test verifica che la biodisponibilità dell'originatore non sia inferiore al 20% rispetto al generico (quindi AUC e Cmax uguale o superiore a 80% nel rapporto originatore/generico). Dato che, convenzionalmente, sia per AUC che Cmax ci riferiamo sempre al rapporto generico/originatore, il limite espresso nel secondo test sarà il reciproco di 80% ovvero 125%. Infatti il valore limite nel primo test sarà 80% che vuol dire un rapporto generico/originatore pari a 80/100. Nel secondo test (originatore inferiore al generico) il limite sarà 80% che vuol dire rapporto originatore/generico pari a 80/100 e il suo reciproco (per poter presentare il dato come generico/originatore) sarà 100/80, uguale a 125/100.

- diuretici, 11 studi. 10 confermano equivalenza, 1 no;
- calcio antagonisti, 7 studi. 5 confermano equivalenza, 2 no;
- antiaggreganti, 3 studi. Tutti confermano equivalenza;
- statine, 2 studi. Tutti confermano equivalenza;
- ACE inibitori, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Alfa bloccanti, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Anti aritmici, 1 studio. Conferma equivalenza;
- Warfarin, 1 studio. Conferma equivalenza.

I dati aggregati non mostrano superiorità del branded verso il generico.

Al contrario, la lettura degli editoriali riporta nel 53% dei casi una sfiducia nei confronti del generico (23 su 43).

Conclusione degli autori

Malgrado l'evidenza non supporti il dato della superiorità del farmaco branded rispetto al generico in ambito cardiovascolare, un sostanzioso numero di editoriali si esprime contro il passaggio branded-generico.

Aver compagno al duol... etc etc.

Quindi il problema di diffuse, e probabilmente ingiustificate, riserve sul farmaco equivalente è un problema non solo della classe medica italiana, ma di gran parte

del mondo.

Eppure da un lato l'impostazione metodologica della bio-equivalenza appare corretta e garanzia di riproducibilità del comportamento farmacocinetico tra generatore e generico e, dall'altro, le esperienze cliniche a larghissima maggioranza non mostrano differenze evidenziabili.

Allora cosa ancora si può fare per far cadere le riserve ancora esistenti?

Risolvere qualche problema ancora aperto, dopo 15 anni.

- Sostituibilità in farmacia: è forse il problema più avvertito. Può essere risolto rifacendosi all'esperienza del file Orange Book, appartenente al Red Book statunitense, con raggruppamenti di generici omologhi per caratteristiche farmacocinetiche. Comunque deve essere normata perché fonte di confusione e rischi per il paziente.
- Tracciabilità del farmaco: riportare sulla confezione dove è stato prodotto il farmaco e per conto di chi. Se la legge lo prevede per le merendine, perché non per i farmaci?

- Armonizzare le schede tecniche: qui abbiamo il conflitto di due norme coesistenti. Gli equivalenti dovrebbero, a norma di legge, avere le stesse indicazioni degli originatori. In pratica, spesso, sono difforni a

causa di operazioni di mutuo riconoscimento in ambito europeo. Se due leggi dicono due cose diverse vanno armonizzate. Anche con questi interventi si mostra attenzione ai particolari e si riduce la diffidenza.

- Promuovere e regolamentare l'informazione sui generici alla classe medica: le Aziende produttrici di generici non possono essere esentate da questo.

I sistemi sanitari di tutto il mondo, anche dei Paesi più avanzati sotto il profilo socio-economico, non possono fare a meno dei farmaci generici.

La sostenibilità non solo di un futuro, ma anche già di un presente, nel quale l'impatto economico di farmaci ad elevato contenuto biotecnologico e di elevato costo si fa sempre maggiore, dipende dalla nostra capacità di liberare risorse attraverso l'uso di farmaci, collaudati dal tempo, efficaci e sicuri, la cui scadenza brevettuale ha generato un meccanismo di concorrenza e riduzione dei costi.

Altrimenti, il rischio sarà di non poter accedere a delle risorse di cura efficaci, quanto mai altre nel passato, ma costose, molto costose.

Risolvere i pochi, ma non inesistenti, problemi ancora aperti per abbattere le riserve, tanto ancora diffuse, per non sentire più dire "Non prescrivio compresse che

contengono il 20% in meno di principio attivo!”.

Anche perché se abbiamo impiegato 15 anni per capire i farmaci equivalenti, e non ci siamo ancora arrivati, come faremo per i biosimilari?

Ma questa è un'altra storia...

BIBLIOGRAFIA

1. “Question & Answers On The Bioavailability And Bioequivalence Guideline”, London, 27 July 2006 (EMA/CHMP/EWP/40326/2006), Guideline on the investigation of bioequivalence: revision 1:

[http://www.ema.europa.eu/\[...\]/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/[...]/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

2. <http://farmacologiasif.unito.it/search.htm>
3. Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al., Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 70, 958-966, 2009.
4. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations: a post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 68, 34-42, 2009.
5. La prescription en DCI a des limites pharmaco-therapeutiques. *La Revue Prescrire* 2002; 234: 893-5.
6. Sy FZ, Moving from A to Z: successful

implementation of a statin switch program by a large physician group *Am J Manag Care*. 2009; 15 (4): 233-40.

7. Davit BM, Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1583-97.
8. Kesselheim AS, Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300 (21): 2514-2526.
9. Briesacher BA, Medication Adherence and Use of Generic Drug Therapies. *Am J Manag Care*. 2009; 15 (7): 450-456.

Corrispondenza tra il Dr. Antonio Moretti ed il Prof. Paolo Preziosi

Lettera del Dr. Antonio Moretti

Università degli Studi di Pavia

Gentile Professoressa Franconi, come ricercatore di Farmitalia Carlo Erba ho letto con attenzione l'articolo del Prof. Preziosi “Sviluppo del farmaco in Italia: passato, presente, futuro” nei Quaderni di settembre. È molto approfondito e autorevole, quindi mi sarei atteso anche un commento sulla scomparsa delle principali industrie italiane negli anni '80 e '90,

contrariamente a quanto è avvenuto nei principali Paesi europei. Inoltre, da quanto ricordo, alle Tabelle che elencano i principi attivi scoperti in Italia bisognerebbe aggiungere altri farmaci di Farmitalia Carlo Erba: exemestane (Aromasin), indobufene (Ibustrin), nicergolina (Sermion), rifabutina (Mycobutin), reboxetina (Edronax). Infine la doxorubicina

(Adriblastina) (Tab 1) è tuttora in uso soprattutto in associazione. Un'esauriente rassegna delle ricerche in Farmitalia è stata recentemente pubblicata da Federico Arcamone: “Fifty Years of Chemical Research at Farmitalia”, *Chem Eur* 2009, 15, 7774-7791.

Con molti cordialissimi saluti e un grazie per l'attiva opera di Direzione dei Quaderni.

Risposta del Prof. Paolo Preziosi alla lettera del Dr. Antonio Moretti

Professore Emerito, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Dopo la pubblicazione del mio articolo, ho ricevuto la sopra riportata lettera del Dr. Moretti, definitosi vecchio ricercatore di Farmitalia Carlo Erba e, pertanto, ritengo che debbano aggiungersi ai farmaci riportati nella Tab. 1 anche Exemestane, Indobufene, Nicergolina, Reboxetina, Rifabutina per i quali

esistono brevetti originali Farmitalia e/o Farmitalia Carlo Erba. I medicinali detti figurano oggi tutti come specialità della Pfizer, da questa acquisiti dopo l'acquisizione di Pharmacia che a sua volta aveva inglobato in vera svendita Farmitalia Carlo Erba. La presenza non in grassetto della Doxorubicina in Tab.

1 è un mero refuso, ed è noto che la doxorubicina è tuttora commercializzata.

L'arricchimento di diverse importanti molecole nella Tab. 1 derivante dalla integrazione del Dr. Moretti fa ancor più rincrescere che l'industria italiana abbia perduto quelle che all'epoca potevano essere

considerate due multinazionali del farmaco, Lepetit e Farmitalia/Carlo Erba, passate nelle mani di grosse industrie straniere. Per quanto riguarda l'impegno della Farmitalia/Carlo Erba nella ricerca farmaceutica, l'articolo del Prof. Arcamone ricordato dal Dr. Moretti è molto interessante e documenta anche l'impegno di attività congiunte con strutture universitarie, come quelle sui peptidi in collaborazione con il Prof. Erspamer.

La menzione di tale articolo mi porta anche a ricordare una importante pubblicazione in due volumi degli anni '50 dell'Istituto "Carlo Erba" per ricerche terapeutiche

diretto dal Prof. V. Capraro "Pubblicazioni chimiche, biologiche e mediche", editrice Cortina, che testimonia l'alto valore dei ricercatori partecipanti e la validità all'epoca dell'intera struttura.

Il Dr. Moretti mi chiede un commento della crisi delle principali industrie italiane negli anni '80-'90. In quegli anni l'industria ottenne diverse forme di supporto statale (ad es. per innovatività, progetti nazionali di area), ma – e questa è una mia personale opinione – avrebbe potuto sviluppare un più forte impegno in ricerca che, peraltro, per numero di cervelli da dedicarvi e impegno sempre maggiore di risorse

si rappresentò una sfida che non fu da ogni industria saputa affrontare. È mancato anche un intensificato rapporto con l'Università che avrebbe potuto consentire ricadute vantaggiose nella ricerca (spin off nel senso oggi corrente). A ciò si aggiunga esser anche verosimile che abbia impedito questa evoluzione la diversa struttura proprietaria dell'industria farmaceutica italiana (su base familiare e non, ad es., bancaria come in altri paesi). Non trascurabile fattore è stata anche la tardiva introduzione (1978) del brevetto, già utilizzato da industrie straniere anche europee. ■

**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano
e-mail: franconi@uniss.it
e-mail: sifcese@comm2000.it
Web site: www.sifweb.org

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente:

Carlo Riccardi

Presidente-eletto:

Pier Luigi Canonico

Segretario:

Liberato Berrino

Past President:

Achille Patrizio Caputi

Consiglieri:

Paola Castellani, Elisabetta Cerbai,
Emilio Clementi, Alessandra
Concas, Patrizia Hrelia, Pierluigi
Navarra

Quaderni della SIF

Comitato di Redazione:

Giovanni Biggio, Sandra
Brunelleschi, Pierluigi Canonico,
Ida Ceserani, Diana Conte
Camerino, Carlo Riccardi,
Francesco Rossi

Direttore Responsabile:

Flavia Franconi

Pubblicazione iscritta nel
Registro Stampa
Tribunale di Milano in data
20 settembre 1997 - N° 528

Stampa: MediaPrint s.r.l.

Via G. Gozzano, 7 - 57121 Livorno
0586 tel. 403023 - fax 409414
e-mail: mediaprintli@tin.it

Tariffa Associazioni Senza Fini di
Lucro:

"Poste Italiane s.p.a. - Spedizione
in abb.post. D.L. 353/2003
(conv. in L. 27/02/2004 n. 46)
art. 1, comma 2, DCB Prato"

La rivista è pubblicata con grant educazionale di:

The logo for TEVA, featuring the word "TEVA" in a stylized, bold, teal-colored font with a white outline, set against a light gray background.The logo for ratiopharm, featuring the word "ratiopharm" in a bold, black, lowercase sans-serif font, centered between two horizontal orange bars.