

# Quaderni

della SIF

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO I n. 1 - Marzo 2005

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

Vivendo in un'epoca in cui la comunicazione e l'immagine hanno preso spazi fino a poco tempo fa inimmaginabili, il Direttivo della SIF ha realizzato che era necessario rendere più visibile la Società nel suo insieme di competenze ed ha creato un ufficio stampa, di cui è responsabile il dr. Gianugo Berti. Sempre con lo stesso intento si è proceduto a modernizzare il nostro giornale che, da questo numero, come ben potete vedere, ha cambiato titolo e veste tipografica. Il titolo è passato da "Lettera della SIF" a "Quaderni della SIF". Le pagine sono passate da 4 a 16. Questo significativo incremento comporterà un notevole lavoro del comitato di redazione e del direttore i quali però sono convinti che saranno supportati dalla partecipazione attiva di tutti i soci, sia sotto forma di preziosi e necessari suggerimenti, che attraverso l'invio di materiale ed articoli.

Infatti, il Consiglio Direttivo ritiene che le competenze dei farmacologi italiani debbano uscire dalle aule universitarie e dai laboratori pubblici e privati per diventare patrimonio di tutto il paese; perché, in un'epoca in cui tanti parlano dei farmaci, molto spesso non viene richiesto il parere di coloro che hanno dedicato la loro vita professionale a studiarli.

I Quaderni della SIF tenteranno di essere la nostra voce. Ovviamente per fare ciò è necessaria la collaborazione di tutti, lo ripetiamo proprio di tutti.

Per realizzare questo cerchere-

## QUADERNI DELLA SIF

(Il Comitato di Redazione e il Direttore)

mo di utilizzare un linguaggio facile, semplice, immediato aumentando anche le dimensioni del carattere per rendere più agevole la lettura anche ai non addetti ai lavori.

L'invio del materiale da inserire nella rubrica notizie è, pertanto, di cruciale importanza, non solo per riempire le bianche e lunghe pagine del giornale, ma anche perché la pubblicizzazione degli eventi diventa un modo operativo per mostrare, a chi non ci conosce, le nostre capacità ideative, organizzative, didattiche etc. A questo proposito, ci appare importante far conoscere la nostra partecipazione ai progetti europei o ad altri progetti di ricerca internazionali, i convegni, l'attività della fondazione, l'organizzazione di master etc.

Una parte del giornale sarà dedicata alla ricerca farmacologica italiana pubblica e privata e alle problematiche relative alla ricerca e sarà dato spazio anche ai non soci. In questo numero, appare un lungo ed approfondito articolo del Prof. Piero Tosi, Presidente della CRUI dove vengono, con grande chiarezza, evidenziate molte problematiche della ricerca universitaria incluso il problema del reclutamento e dello stato giuridico del personale universitario.

I Quaderni della SIF tratteranno, inoltre, problematiche relative alla sicurezza e alla efficacia dei trattamenti farmacologici nella piena consapevolezza che, come

scrive Frank Lichtenberg (citato in Scherer FM New Eng J Med 351, 927, 2004), l'uso

delle nuove molecole ha contribuito all'allungamento della vita e alla riduzione dei ricoveri ospedalieri; non dimenticando però che le morti per reazioni avverse ai farmaci si collocano al 4° posto. Un esempio di quanto detto lo trovate nell'esemplare articolo del prof. Carlo Patrono.

Il comitato di redazione ed il direttore auspicano che il lavoro svolto venga valutato con pazienza e benevolenza e saranno grati di ogni segnalazione di sviste o incongruenze che si potranno verificare.

In questa occasione, certi di interpretare anche il vostro pensiero desideriamo ringraziare il Dr. Ennio Ongini per aver diretto in maniera egregia ed encomiabile il nostro giornale per lunghi anni.

<b>Quaderni della SIF, il Comitato di redazione e il direttore</b>	1
<b>Il ruolo strategico della ricerca per il rilancio del Paese, P. Tosi</b>	2
<b>Riflessioni sulla vicenda dei Coxib, C. Patrono</b>	5
<b>Notizie SIF, A. Mugelli, F. Rossi, A. Capasso, G.P. Velo, I. Ceserani</b>	7
<b>Convegni organizzati SIF, A. Badiani, F. Franconi, G. Biggio, M. Del Tacca, G. Bagetta</b>	9
<b>Attività formative post-laurea, G. Benzi, A. Catapano, S. Govoni, N. Montanaro</b>	13
<b>Possibili sbocchi professionali in farmacovigilanza, A. Caputi</b>	15

# *Il ruolo strategico della ricerca per il rilancio del Paese*

*(Prof. Piero Tosi, Presidente della CRUI)*

Il mondo della ricerca europea è in una fase di profonda trasformazione per vari, importanti motivi, che vanno dal difficile quadro economico in cui versa l'Unione Europea, alle sfide per l'innovazione e la competitività internazionale, che oltre al colosso americano si estendono ai nuovi protagonisti dell'Estremo Oriente. In particolare in Italia il dibattito sul ruolo della ricerca sta crescendo di giorno in giorno in quanto finalmente sembra chiaro a tutti che innovazione e sviluppo sono i motori fondamentali per la ripresa economica del sistema Paese.

In qualità di rappresentante del sistema universitario, ritengo doveroso ricordare che la ricerca, insieme alla didattica, è l'anima dell'Università: è quindi naturale che ogni riflessione su innovazione e sviluppo trovi origine nell'analisi dello scenario accademico di riferimento. Come ben sappiamo il sistema universitario italiano, con la conquista dell'autonomia, si è trovato a dover affrontare un'evoluzione rapida e profonda, e ancora oggi non si è raggiunto un completo assestamento. Proprio a fronte di questa situazione diventa fondamentale cercare di guidare positivamente il processo di cambiamento dell'Università in modo armonico e funzionale all'innovazione e allo sviluppo dell'intero Paese, promuovendo prassi e metodologie vincenti e valorizzando le eccellenze in base alla domanda,

mutevole e spesso eterogenea, della società e del panorama internazionale.

Diventa, a mio avviso, assolutamente prioritario porre l'accento sulla necessità di credere e investire nei giovani, in quanto principali leve del Paese e classe dirigente del futuro: la CRUI ormai da tempo insiste sulla necessità di individuare meccanismi di incentivazione dei ricercatori, tali da tutelare l'indispensabile lavoro svolto nella ricerca e nella docenza.

La recente proposta del Governo sullo stato giuridico dei docenti universitari prevede l'articolazione della docenza in due fasce, e mette a esaurimento l'attuale ruolo dei ricercatori, che verrebbero considerati alla stregua di contrattisti a tempo determinato. Tale provvedimento, che avrebbe una sua efficacia se la retribuzione dei ricercatori fosse paragonabile a quelle delle analoghe figure europee, ha provocato una protesta unanime e giustificata all'interno delle Università. Non essendoci infatti garanzie sulle risorse e sui finanziamenti, un meccanismo contrattuale del genere andrebbe inevitabilmente ad allontanare i giovani più dotati dalla ricerca universitaria, soprattutto in quei settori dove le sollecitazioni esterne, di imprese o di Università ed enti di ricerca stranieri, sono più forti.

Al fine di contrastare preoccupanti fenomeni come la fuga dei

cervelli, la CRUI si è impegnata attivamente nel proporre e promuovere il reclutamento dei giovani all'interno degli Atenei. Il Progetto giovani, ad esempio, presentato due anni fa al MIUR, ma mai realizzato, si muove esattamente in questa direzione: dall'analisi dei dati sulla cessazione dal servizio dei docenti universitari per limiti di età in un arco temporale che va dal 2002 al 2044, è emersa la mancanza di un trend omogeneo. A periodi con tassi di ricambio troppo elevati - con un conseguente calo di qualità per l'elevato turn over - si alternano fasi di scarso ricambio e conseguente appiattimento dell'offerta formativa. Il progetto intende quindi anticipare il turn over nel periodo di basso ricambio tuttora in corso (2002-2010), introducendo giovani validi e competenti all'interno dell'Università.

L'adozione di una simile proposta comporta però un sensibile investimento iniziale di risorse di cui il sistema universitario attualmente non dispone: per quanto ci siano stati timidi segnali positivi siamo ancora in attesa di una scelta definitiva da parte del governo che porti a una programmazione finanziaria a lungo termine per l'Università e la ricerca.

Il senso della precarietà dello scenario italiano si accentua se messo a confronto con il panorama europeo:

- nel 2003 l'Italia era all'ultimo

posto tra i 25 paesi dell'Unione allargata per gli investimenti in ricerca;

- il tasso di produttività in Italia registra un passivo dello 0,3%, mentre la media europea si attesta intorno al + 0,5%;
- i ricercatori italiani sono un terzo di quelli della Germania, della Francia, del Regno Unito;
- le risorse pubbliche per l'Università e la ricerca in Italia coprono lo 0,9% del PIL, a fronte del 2% di media europea.

Nonostante questo preoccupante scenario la ricerca universitaria italiana non smette di distinguersi per il valore e la qualità dei risultati. A tal proposito si consideri che il 50% dei ricercatori lavora all'interno degli Atenei, che oltre la metà dei lavori scientifici della banca dati ISI è di produzione universitaria, e che l'UE destina all'Università ben il 35% dei fondi comunitari per la ricerca.

Dati così confortanti sono giustificabili alla luce del fatto che l'Università è il solo luogo in cui si realizza l'interazione fra ricerca e insegnamento, in cui nascono e si alimentano i diversi saperi: nell'Università si formano i cittadini di domani, in essa prendono forma conoscenza e coscienza.

Tuttavia perché la ricerca cresca e contribuisca al rilancio della competitività dell'intero Paese, anche in funzione del Processo di Bologna e della costruzione dell'Europa della conoscenza, è necessario un impegno finanziario programmatico da parte del governo che metta l'Università nelle condizioni di poter superare l'attuale emergenza.

Il primo passo da affrontare in questo complesso processo di

innovazione consiste nell'avvicinare quanto più possibile la ricerca universitaria a quella applicata in un'ottica di progetto e di raggiungimento dei risultati. Il dialogo tra sistema accademico e sistema industriale deve farsi sempre più costante e produttivo: è necessario che l'impresa si impegni in un rapporto di collaborazione profonda e continuativa con le Istituzioni di ricerca e che l'Università si apra al trasferimento tecnologico e alla condivisione strategica di conoscenze e competenze.

Solo attraverso il consolidamento del rapporto tra Università e contesto territoriale la società potrà comprendere fino in fondo il valore della ricerca per lo sviluppo socio-economico del Paese, e anche lo Stato si sentirà più motivato a sostenere lo sviluppo della ricerca, promuovendo azioni che rendano più attrattiva la carriera dei ricercatori, attraverso incentivi economici che premiano il merito e agevolazioni fiscali alle imprese che investono in tale settore, per arrivare ad una totale deducibilità delle erogazioni liberali.

Proprio alla luce di tali considerazioni la CRUI è da tempo impegnata a consolidare la consultazione con le maggiori istituzioni economiche e politiche italiane, per la sottoscrizione di accordi volti a promuovere l'avvicinamento politico del sistema universitario a quello economico. Anche a livello operativo l'interazione con il territorio si è rivelata particolarmente efficace, come ben ha dimostrato il progetto *CampusOne*, specie nella realizzazione di azioni mirate a facilitare l'ingresso dei giovani nel mondo del lavoro.

Dalla consapevolezza che investire in sapere e ricerca vuol dire spingere e sostenere lo sviluppo

di un Paese, nasce l'accordo sottoscritto da CRUI e Confindustria per il rilancio dell'Università e della ricerca in Italia.

Le azioni su cui si intende puntare maggiormente riguardano: un nuovo modello di programmazione e finanziamento dell'Università, legato anche al rinnovamento dell'assetto governativo degli Atenei e a procedure di valutazione della qualità delle attività; l'introduzione di un credito d'imposta pari al 50% dei trasferimenti dalle imprese alle Università; il rilancio del trasferimento tecnologico tra imprese e Università; la mobilità dei ricercatori e collaborazione tecnica e scientifica fra l'Italia e importanti economie emergenti quali quelle di Cina e India; il rilancio di una progettualità congiunta che, in seguito al successo di *CampusOne*, si concentri sia sui temi della didattica che su quelli della ricerca; il perfezionamento delle metodologie di orientamento universitario verso le lauree scientifiche e verso le attività di ricerca.

L'impegno congiunto di CRUI e Confindustria dà il senso dell'importanza di una strategia coordinata con il mondo industriale per ottenere un riscontro forte nelle politiche istituzionali e nelle linee di indirizzo dei principali organismi di rappresentanza del mondo universitario e politico-economico. Le strategie politiche e operative devono però, a mio avviso, concentrarsi in particolare su quei settori chiave dell'innovazione scientifica, potenzialmente redditizi e direttamente funzionali allo sviluppo economico del Paese, che però ancora non vengono adeguatamente riconosciuti e sostenuti.

Proprio nell'ambito della ricerca chimico-farmaceutica la CRUI ha avviato ormai da qualche

anno un'efficace collaborazione con Farindustria. Dai numerosi protocolli d'intesa sottoscritti congiuntamente emerge con forza l'intento di riportare l'alta formazione e la ricerca a un ruolo prioritario negli obiettivi politici nazionali, attraverso azioni mirate al miglioramento della produttività del sistema di ricerca del Paese e all'individuazione di strumenti che consentano una più attenta valutazione dei risultati dei programmi di ricerca.

Per la realizzazione di tali obiettivi è indispensabile:

- incrementare le risorse nella ricerca, sia da parte pubblica che da parte del sistema produttivo, ripensando con maggiore flessibilità anche le dinamiche di impiego e di organizzazione di risorse e strutture;
- agevolare la realizzazione di strutture e forme di partecipazione alla ricerca coerenti con le richieste indotte dalla collaborazione Università/Impresa, incoraggiando lo sviluppo delle infrastrutture di ricerca del Paese;
- stabilire criteri precisi di individuazione dei parchi scientifici, concentrando le risorse su iniziative a vantaggio delle attività produttive locali;
- proporre misure fiscali premianti per le attività di R&S commissionate dalle imprese alle Università e istituire specifiche sezioni per lo sviluppo tecnologico nelle PMI, all'interno di Atenei, parchi scientifici o Associazioni Industriali, che rappresentino un'utile interfaccia tra imprese e Università;
- gestire con efficacia i processi di informazione e comunicazione, come momento centrale nel processo di trasferimen-

to dei risultati delle attività di ricerca alle piccole e medie imprese.

Tali misure si rivelano ancora più urgenti alla luce dei recenti dati allarmanti sullo scenario italiano, che collocano l'Italia all'ultimo posto nella classifica della capacità brevettuale dei paesi industrializzati: il numero di brevetti presentati all'Epo, l'Ufficio Europeo Brevetti, negli ultimi tre anni è infatti inferiore non solo a colossi industriali come USA e Giappone, ma anche a Francia, Germania e Gran Bretagna. Questo fenomeno dipende in gran parte dall'ancora scarsa propensione delle nostre imprese ad aprirsi a un'ottica di competitività internazionale, insieme naturalmente all'assenza di un contesto normativo favorevole all'investimento.

Tornando ad analizzare il preoccupante fenomeno della cosiddetta "fuga dei cervelli", è doveroso segnalare che, tra il 2001 e il 2003 circa 350 giovani studiosi italiani, precedentemente all'estero, sono rientrati, così come molti stranieri sono venuti, per lavorare in Università italiane, a prova del fatto che non mancano affatto le potenzialità perché anche l'Italia diventi un punto di eccellenza per la ricerca a livello internazionale.

È convinzione comune nella CRUI, pertanto, che l'impegno finora dimostrato dall'Università, dagli Istituti di ricerca e dagli altri soggetti promotori di innovazione, venga sostenuto e messo a sistema da un risolutivo intervento delle autorità governative, assolutamente improrogabile, volto a dirimere i nodi che ancora ostacolano l'evoluzione tecnologica e scientifica.

Oltre al deficit di brevetti, bisogna riflettere su tanti altri critici

segnali come il numero esiguo di ricercatori e risorse investite, la bassa percentuale di lauree in materie scientifiche, i pochi studenti stranieri che scelgono di studiare nel nostro Paese contrapposti ai numerosi cervelli italiani in fuga all'estero.

Come ho già avuto modo di affermare, serve con urgenza una programmazione pluriennale degli interventi finanziari, che definisca un quadro certo di risorse disponibili per la ricerca, l'emanazione di bandi di durata almeno triennale, un'interazione costante con gli Enti di ricerca, un sostegno agli Atenei per lo sviluppo dell'alta tecnologia, il ricorso agli incubatori come strumenti di promozione delle eccellenze.

Anche la Commissione europea continua a chiedere con forza agli Stati membri l'applicazione della strategia di Lisbona nella ricerca e nella formazione, come elementi chiave per il rilancio economico: un profondo rinnovamento tecnologico sarebbe decisivo per riavvicinare l'Europa ai grandi gruppi economici, come Stati Uniti, Giappone e Cina.

L'Università è il solo luogo in cui si realizza l'interazione fra ricerca e insegnamento, in cui nascono e si alimentano i diversi saperi, a loro volta insegnati e tramandati proprio negli Atenei.

Nell'Università si formano i cittadini di domani, in essa prendono forma conoscenza e coscienza. È per questo che le idee e le invenzioni trovano la loro culla negli Atenei e nel lavoro di tanti giovani eccellenti, ed è per questo che ci vuole un impegno unanime affinché la ricerca rimanga patrimonio indiscutibile del nostro sistema universitario.

# Riflessioni sulla vicenda dei Coxib

(Prof. Carlo Patrono)

Vicenda interessante quella dei coxib, che lascia un po' di sconcerto per come è stata gestita dai media, ma sulla quale conviene comunque provare a ragionare. Lo farò dando uno sguardo ai 10 anni di storia di questi farmaci, cercando di rappresentare gli elementi di incertezza al centro del dibattito attuale, e chiedendomi che cosa fare per l'immediato futuro.

A circa 35 anni dalla scoperta fondamentale di Sir John Vane sulla inibizione della sintesi di prostaglandine (PG) come meccanismo d'azione dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), viene da chiedersi: c'era bisogno di una nuova classe di FANS? Rispondo positivamente, senza esitazioni, con tutti i bias e conflitti d'interesse di chi ha vissuto questo arco di tempo testardamente convinto della rilevanza clinica di una inibizione selettiva della sintesi di PG nei diversi tipi cellulari.

A meno di non ritenere che i circa 10.000 morti l'anno attribuiti alla tossicità gastrointestinale dei FANS tradizionali in USA siano una calamità naturale con la quale convivere, lo sviluppo clinico di farmaci inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi (COX)-2 aveva una solida giustificazione medico-scientifica e poggiava su una ipotesi di lavoro biologicamente plausibile.

E cioè, che fosse possibile – attraverso una elevata selettività – dissociare gli effetti desiderati dei FANS dalla tossicità gastrointestinale, riducendo così le complicanze che risultano fatali nel 5-10% dei pazienti ospedalizzati per un sanguinamento maggiore a

livello gastrico o duodenale.

Dopo alcuni decenni, durante i quali la commercializzazione di ogni nuovo FANS era accompagnata da affermazioni promozionali di migliore “tollerabilità” gastrointestinale basate su studi effettuati in qualche centinaio di pazienti trattati per poche settimane, l'avvento dei coxib (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib e lumiracoxib) ha rappresentato il primo reale progresso nella direzione auspicata.

Due diversi trial clinici randomizzati (VIGOR e TARGET) in circa 26.000 pazienti con patologia osteoarticolare, trattati per 9-12 mesi, hanno dimostrato che un inibitore altamente selettivo della COX-2 riduce il rischio di complicanze gastrointestinali di circa il 50-60% rispetto ai FANS tradizionali.

Durante la fase di sviluppo clinico di questi nuovi farmaci, gli studi di farmacologia clinica della inibizione di COX-1 e COX-2 hanno chiarito alcuni aspetti importanti di questa complessa realtà:

- 1) la valutazione della “selettività biochimica” effettuata prima *in vitro* e poi *ex vivo* con metodi basati sulla espressione di COX-1 e COX-2 in cellule circolanti (piastrine e monociti) nel loro milieu naturale (il sangue intero) aveva un valore predittivo della “selettività clinica” nettamente superiore a quello di metodi basati su enzimi ricombinanti;
- 2) mappando i dati di selettività COX-1/COX-2 di FANS tradizionali e coxib ottenuti *in vitro* risultava chiaramente che la

selettività nei confronti della COX-2 rappresenta una variabile continua, con sovrapposizione tra alcuni FANS tradizionali (es, diclofenac e nimesulide) e coxib di prima generazione (es, celecoxib), in contrasto con le varie (e variabili) classificazioni dicotomiche (“selettivi” di qua, “non selettivi” di là) di prestigiose organizzazioni (es, il National Institute of Clinical Excellence in Inghilterra) e libri di testo (es, il Goodman & Gilman);

- 3) dalle misurazioni effettuate *ex vivo*, risultava chiaramente un elevato grado di variabilità interindividuale della relazione farmacocinetica/farmacodinamica per la inibizione di COX-1 e di COX-2;
- 4) FANS tradizionali e coxib avevano lo stesso effetto di inibizione parziale della sintesi di prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) *in vivo*, suggerendo un ruolo importante della COX-2 nella produzione di questo prostanoido;
- 5) soltanto il naproxen, tra i FANS esaminati, sembrava riprodurre gli effetti dell'aspirina a basse dosi in termini di inibizione della COX-1 piastrinica.

Le osservazioni sopra riportate sono state fatte per lo più in ambito accademico, da parte di ricercatori che operavano ad un ritmo più lento di quello imposto dalla competizione tra Merck e Searle/Monsanto (poi Pharmacia, ed ora Pfizer) in ambito industriale, creando una sfasatura tra l'acquisizione di conoscenze meccanistiche che dovrebbe guidare il disegno degli studi di fase III e l'inizio degli stessi.

Eppure, la maggior parte di queste osservazioni accademiche si sono rivelate accuratamente predittive di quanto i trial clinici di outcome hanno dimostrato in questi ultimi 5 anni:

- 1) la sicurezza gastrointestinale del rofecoxib è risultata superiore a quella del naproxen;
- 2) la sicurezza gastrointestinale del celecoxib non è risultata diversa da quella del diclofenac;
- 3) la sicurezza gastrointestinale del lumiracoxib si è dimostrata nettamente superiore a quella del naproxen e dell'ibuprofen;
- 4) la sicurezza cardiovascolare del naproxen è risultata superiore a quella dei coxib;
- 5) la sicurezza cardiovascolare degli altri FANS non è risultata diversa da quella dei coxib.

Dalla pubblicazione dello studio VIGOR (rofecoxib verso naproxen) nel 2000, un alone di sospetto ha gravato sul rofecoxib ed, in parte, sull'intera classe dei coxib, relativamente agli effetti cardiovascolari di questi farmaci. La scoperta che la COX-2 delle cellule endoteliali possa rappresentare un fattore ateroprotettivo e che una frazione importante della biosintesi di PGI<sub>2</sub> (un prostanoide che contribuisce alla tromboresistenza del rivestimento endoteliale dei vasi) derivi dall'attività della COX-2 hanno fornito un supporto meccanicistico a questi sospetti.

Proviamo a dare uno sguardo a questi dati sulla sicurezza cardiovascolare dei coxib. Nel farlo, ricordiamo un paio di lezioni apprese in questi ultimi 20 anni di progressi della medicina cardiovascolare.

La prima lezione è che la dimensione del "segnale" cardioprotettivo di molti farmaci importanti (aspirina, statine, ACE-inibitori) nel modificare il rischio cardiovascolare è piccolo (riduzioni relative del rischio del 20-30%). Non sorprendentemente, data la natura multifattoriale dell'aterotrombosi, il contributo di ciascun

mediatore alle sue complicanze è relativamente modesto. La seconda lezione è che per misurare – in maniera attendibile – questo "segnale" bisogna accumulare diverse centinaia (a volte, alcune migliaia, come nel Heart Protection Study o HPS) di eventi vascolari maggiori. Per realizzare queste condizioni abbiamo bisogno di trial di enormi dimensioni (diverse decine di migliaia di pazienti) e di lunga durata (spesso più di 3-4 anni), oppure di una metanalisi di molti studi più piccoli. Abbiamo queste condizioni per rilevare un eventuale "segnale" cardioprotettivo nel campo dei FANS? Assolutamente no.

Per quanto riguarda i FANS tradizionali, abbiamo una sostanziale mancanza di informazioni. Se pensiamo al nostro Paese e al farmaco di questa classe più usato, la nimesulide, il trial clinico randomizzato più ampio ha coinvolto circa 400 pazienti trattati per un mese.

Dati analoghi per il diclofenac, uno dei FANS più prescritti in tutto il mondo. Per quanto riguarda i coxib, abbiamo dati derivanti da circa 80 studi clinici randomizzati di 5 diversi composti verso FANS tradizionali per un totale di oltre 50.000 anni-paziente e circa 500 eventi vascolari maggiori (per confronto, nel solo studio HPS, il totale era di oltre 100.000 anni-paziente e circa 4.600 eventi vascolari maggiori).

Ovviamente, il confronto più facilmente interpretabile è quello tra coxib e placebo, ma in questo caso la quantità di dati si riduce notevolmente. Fino al 30 Settembre 2004, questa sia pure limitata base di dati sulla sicurezza cardiovascolare dei coxib era stata ritenuta sufficientemente rassicurante dalle autorità regolatorie (FDA ed EMEA) tanto da mantenere i primi due coxib sul mercato ed approvarne (in alcuni paesi) altri tre.

È in questo scenario che si colloca la decisione spontanea della Merck di ritirare il rofecoxib dal

mercato, sulla base dei risultati dello studio APPROVe (rofecoxib vs placebo per 3 anni nella chemioprevenzione dell'adenoma colo-rettale). Quantità di informazione: 6.300 anni-paziente, 49 eventi vascolari maggiori (33 nel gruppo rofecoxib verso 16 nel gruppo placebo).

Da quella data, è stato un incessante susseguirsi di crolli in borsa, procedimenti legali, editoriali infuocati e ulteriori cattive notizie. E l'arena della discussione si è spostata dalle colonne del *New England Journal of Medicine* o del *Lancet* a quelle del *New York Times* o del *Wall Street Journal*. Ai primi di Novembre, è stata presentata una metanalisi degli studi controllati con placebo del valdecoxib che suggeriva un "segnale" cardioprotettivo di dimensioni analoghe a quello dello studio APPROVe. A metà Dicembre, il National Cancer Institute ha interrotto prematuramente uno studio a lungo termine del celecoxib verso placebo (lo studio Adenoma Prevention with Celecoxib o APC) perché i pazienti trattati con 400 e 800 mg di celecoxib avevano un rischio relativo di complicanze cardiovascolari di 2,5 e 3,4 rispetto al placebo. Tuttavia, in uno studio analogo sponsorizzato dalla Pfizer (il Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps o PreSAP), il rischio relativo era di 1,0 per i pazienti trattati con 400 mg di celecoxib rispetto al placebo. Nel complesso, i due studi avevano randomizzato circa 3.600 pazienti ed il numero di eventi vascolari maggiori durante il follow-up era di 68. Diversamente dalla Merck, la Pfizer ha deciso di non ritirare il celecoxib dal mercato ritenendo che una misura così drastica non sia giustificata dai risultati di un singolo studio.

Al presente, l'incertezza sugli effetti cardiovascolari dei coxib riguarda tre quesiti fondamentali: 1) si tratta di un effetto di classe? Se sì, è legato alla variabile selet-

tività nei confronti della COX-2, oppure al grado (in funzione della dose), alla persistenza (in funzione dell'emivita del farmaco e del regime posologico) e alla durata (in funzione della cronicità del trattamento chemiopreventivo) della inibizione della COX-2? 2) qual è una dimensione biologicamente plausibile di questo aumentato rischio cardiovascolare? un aumento di due volte e mezzo, come suggerito dalle stime puntuali degli studi APPROVe e APC (il che metterebbe l'importanza fisiopatologica della COX-2 sullo stesso piano del diabete mellito!), oppure un aumento di circa un terzo, come suggerito dai limiti inferiori degli intervalli di confidenza di quelle stime puntuali? 3) qual è la sicurezza cardiovascolare dei FANS tradizionali assunti a lungo termine, rispetto a quella dei coxib? Ricordo, come accennato sopra, che il celecoxib non è molto diverso dalla nimesulide e dal diclofenac in termini di selettività COX-1/COX-2.

Che cosa fare per l'immediato

futuro? Innanzitutto, è importante esaminare tutta l'evidenza derivante dagli studi clinici randomizzati e non soffermarsi su singoli studi, particolarmente allarmanti o rassicuranti. Soltanto nelle ultime settimane è stato possibile ottenere tutti i dati dalle tre aziende produttrici di coxib, ed una metanalisi indipendente degli eventi cardiovascolari è in fase avanzata di completamento. Questa mi sembra essere l'unica strada realisticamente percorribile nel breve termine per tentare di rispondere ai quesiti posti sopra. Inoltre, ritengo che sia venuto il momento per la comunità medico-scientifica di sviluppare un'agenda di ricerca che cerchi di chiarire (con fondi pubblici) i determinanti di questo apparente aumento del rischio cardiovascolare. Infine, è auspicabile che la revisione dei dati di sicurezza gastrointestinale e cardiovascolare da parte dell'EMEA e della FDA venga estesa all'intera classe dei FANS, in modo che la scheda tecnica di ogni singolo farmaco (e le sue eventuali restrizioni) rifletta

accuratamente le informazioni (o la mancanza di informazioni) oggi disponibili.

Vorrei concludere queste riflessioni su una vicenda che mi sembra ancora aperta, riprendendo una proposta avanzata sulle colonne del *Lancet* (6/11/2004) da Giuseppe Remuzzi et al per la creazione di una Agenzia Europea per la Ricerca Clinica che promuova lo sviluppo di una ricerca indipendente sulla efficacia e sicurezza dei farmaci. Mi sembra altrettanto importante che le aziende farmaceutiche siano indotte dalle autorità regolatorie a spendere maggiori risorse e più tempo in studi di farmacologia clinica di fase II, prima di imbarcarsi in studi di fase III/IV di esito a volte disastroso o inconcludente. Quello che non mi sembra utile è demonizzare l'industria farmaceutica e le autorità regolatorie per quanto accaduto nel campo dei coxib, come se la comunità medico-scientifica fosse un semplice spettatore di calamità naturali. ■

## NOTIZIE SIF

### NOVITÀ DALLA FONDAZIONE DEI

(Prof. Alessandro Mugelli)

Come annunciato nell'ultimo numero di Lettera della SIF, si sono regolarmente svolti gli eventi relativi al Corso ECM: "Interazione tra farmaci: impatto sulla pratica clinica in patologie a larga diffusione in classi speciali di pazienti: bambino, donna, anziano". Il corso è stato accreditato per Farmacisti con 16 crediti formativi. Sono stati effettuati 6 eventi a Firenze e 1 evento a Trento. Hanno preparato il materiale formativo e operato come docenti

i Proff. E. Masini, E. Cerbai, C. Ghelardini, P. Dolara, R. Corradetti, P. Geppetti e A. Mugelli.

Il corso ha visto anche la partecipazione del Prof. Gian Paolo Manao, Preside della Facoltà di Farmacia dell'Università di Firenze. Le 6 edizioni fiorentine, che si sono tenute fra ottobre e novembre del 2004, sono state seguite da 321 farmacisti che hanno espresso una valutazione positiva del corso: gli argomenti trattati sono stati giudicati rilevanti (63%) o molto rilevanti (24%), la qualità dell'aggiornamento è stata valutata buona (68%) o eccellente

(22%) ed il giudizio complessivo dell'evento formativo è stato di efficace (55%) o molto efficace (18%).

Un'altra buona notizia è che il Prof. Maurizio Massi dell'Università di Camerino ha organizzato nei primi giorni di febbraio una ripetizione dell'evento a Teramo su richiesta dell'Ordine dei Farmacisti di quella città. Ci auguriamo che questo sia il segnale che i soci SIF hanno cominciato a conoscere e ad apprezzare le iniziative della Fondazione e che quindi si possano realizzare presto altri eventi almeno nelle sedi universitarie (Pisa, Roma, Napoli, Novara e Torino) di quei colleghi che avevano a suo tempo accettato di essere inseriti tra i potenziali relatori. Ovviamente la Fondazione è disponibile a favorire le iniziative

di tutti i soci secondo il regolamento pubblicato sul sito della Società.

Prossimamente dovrebbe essere pronto un CD-rom contenente le diapositive relative al materiale didattico selezionato per il corso; le immagini saranno corredate di note esplicative e delle principali e più recenti pubblicazioni sull'argomento. Speriamo che questo materiale possa essere di aiuto per coloro che vorranno organizzare una ripetizione dell'evento nelle loro regioni.

Un'altra novità riguarda la divulgazione del documento, chiamato "Carta di Firenze", una sorta di decalogo sul rapporto medico-cittadino/paziente scaturito da una iniziativa della Fondazione sul tema del "Paziente informato".

Il documento sarà presentato pubblicamente in occasione della prima conferenza internazionale "Healthcare Systems Ergonomics and Patient Safety" che si terrà a Firenze dal 30 marzo al 2 aprile. Considerata la rilevanza ed il ruolo dell'appropriato uso del farmaco nella sicurezza dei trattamenti, che è uno dei temi principali del Convegno, è stata richiesta ed ottenuta la cooperazione ed il patrocinio della SIF alla realizzazione della conferenza internazionale.

La SIF attraverso la Fondazione D.E.I. Onlus organizzerà due letture magistrali sull'argomento, in una delle quali verrà presentata la "Carta di Firenze" mentre l'altra avrà come tema più generale le relazioni fra operatore sanitario e paziente. Alla Fondazione è stato anche chiesto di organizzare una sessione attraverso la selezione dei contributi scientifici che sono stati inviati dai partecipanti.

Infine, vi preannuncio che abbiamo presentato un progetto di Simposio sulla relazione medico-paziente e sull'importanza della corretta informazione al cittadino sull'uso del farmaco per il prossimo Congresso Nazionale

della SIF di Napoli. Vi terremo informati sull'iniziativa.

---

## **NOTIZIE DALL'UNIVERSITÀ**

*(Prof. Francesco Rossi)*

### **Progetti di rilevante interesse nazionale (PRIN)**

Come è noto il Ministro Moratti con il D.M. n. 174 dell'8.11.2004 ha approvato le graduatorie dei PRIN ammessi al finanziamento per l'anno 2004. Dai risultati del bando di quest'anno si evince il buon livello della ricerca biomedica e, in particolare, la qualità della ricerca in campo farmacologico. Per quanto riguarda l'area 05 (Scienze Biologiche) sono stati finanziati 124 progetti su 340; per l'area 06 (Scienze Mediche) 176 progetti su 501. 25 progetti approvati hanno come coordinatore nazionale un farmacologo e sono 105 i farmacologi responsabili di Unità nell'ambito dei progetti finanziati. Quest'anno moltissimi progetti hanno avuto una buona valutazione, il che ha determinato, purtroppo, una differenza minima di punteggio tra i progetti ammessi al finanziamento e quelli non finanziabili sulla base delle risorse finanziarie a disposizione.

La Commissione dei Garanti, inoltre, ha stabilito che per tutti i progetti presentati fossero acquisiti soltanto due giudizi, ricorrendo ad un ulteriore giudizio solo nei casi in cui fosse emerso un vizio tale da comprometterne la validità o l'efficienza comparativa. In ogni caso, per tutti i progetti presentati sono stati utilizzati solamente i due giudizi qualificati efficaci.

Un limite del sistema è che assegnando i progetti a revisori sulla base delle parole chiave da loro indicate, in alcuni casi non vi è stata una strettissima corrispondenza tra le competenze del revisore e il programma di ricerca da valutare. Per porre rimedio a ciò, la Commissione ha avviato la elaborazione di un Thesaurus delle

parole chiave, che dovrà essere utilizzato sia dai coordinatori dei progetti che dai Garanti nell'affidare il progetto in modo da assicurare una scelta ottimale del revisore.

### **Comitato di Indirizzo per la Valutazione della Ricerca (CIVR)**

In una conferenza stampa del 12 gennaio scorso il Ministro Moratti e il Prof. Franco Cuccurullo hanno presentato la composizione dei Panel di Area per la valutazione della ricerca nelle Università.

Sono 156 i componenti dei Panel formati dal Comitato di indirizzo per la valutazione della ricerca, presieduto dal professor Franco Cuccurullo. Di essi, 75 sono accademici italiani (pari al 48% del totale); 44 provengono da Università e Istituzioni di ricerca estere o internazionali (pari al 28% del totale); 19 provengono da Enti di ricerca o da organismi statali italiani (12%); 19 dall'industria, sia nazionale, sia estera/multinazionale e dal mondo delle professioni (pari al 12% del totale); 2 da organi ministeriali italiani e 5 sono esperti italiani non affiliati ad istituzioni.

In tutto, si tratta di 20 Panel, 14 dei quali corrispondono alle aree disciplinari del Consiglio Universitario Nazionale, a cui si aggiungono 6 aree speciali individuate dal CIVR.

Tra i 156 componenti dei Panel vi sono tre farmacologi: nel Panel di Area 05 sono stati nominati i Proff. Giorgio Cantelli Forti e Francesco Rossi; nel Panel di Area 06 il Prof. Carlo Patrono.

---

### **PHARMACOLOGYONLINE: una NUOVA RIVISTA**

*(Prof. Anna Capasso)*

Nasce in Italia una rivista di farmacologia online: [www.pharmacologyonline.unisa.it](http://www.pharmacologyonline.unisa.it) che si avvale di un Editorial Board di grande levatura internazionale e che presenta come principale novità la

sezione dedicata ai giovani ricercatori.

### **FOCUS: BOLLETTINO DI FARMACOVIGILANZA**

(Prof. Giampaolo Velo)

Già da 10 anni pubblichiamo un bollettino di farmacovigilanza FOCUS che tratta temi relativi alla sicurezza dei farmaci; esso fa parte dell'International Society of Drug Bulletin (ISDB), associazione che raccoglie i più diffusi bollettini indipendenti sui farmaci al mondo. Inoltre, FOCUS fornisce, periodicamente, i risultati dell'analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse di Veneto, Provincia Autonoma di Trento, Lombardia, Emilia Romagna, Sicilia e Friuli Venezia Giulia essendo diffuso gratuitamente, a tutti i medici ospedalieri e di Medicina Generale del Veneto tramite i Servizi Farmaceutici delle ASL, a un numero consistente di farmacisti territoriali del Veneto e in altre ASL o Associazioni di medici/farmacisti sparsi per l'Italia. Il bollettino è disponibile per il download gratuito all'indirizzo: <http://www.sfm.univr.it/it/focus.htm>

### **PREMI FUTURI**

#### **SIF – Farindustria**

Nell'ambito del protocollo di intesa tra SIF e Farindustria sono stati banditi 10 premi Farindustria per ricerche farmaco-

logiche di cui 5 Premi di 10.000 euro cadauno riservati a soci SIF di età massima 35 anni. 3 sono finalizzati alle farmacologia pre-clinica e 2 alla clinica. Gli altri 5 premi, consistenti in un attestato di riconoscimento, sono riservati a ricercatori dell'industria farmaceutica di età massima 35 anni. 3 premi sono destinati a ricerche di farmacologia preclinica e 2 a quella clinica.

La **Servier** ha bandito un premio con scadenza 30 Aprile 2005 di 40.000 euro per un progetto di ricerca clinico e/o preclinico nel settore cardiovascolare della durata massima di 2 anni. Ulteriori informazioni e la modulistica sono disponibili presso il seguente indirizzo premiodiricerca@it.netgrs.com.

#### **Premio Alberico Benedicenti**

Lo storico premio della SIF da assegnarsi ad un cultore italiano di farmacologia che nel biennio 2002-2003 abbia dato prova della migliore operosità scientifica nel campo degli studi farmacologici e della tossicologia è stato assegnato ex-aequo ai Dr.i Girolamo Calò (Università di Ferrara) e Alfredo Vannacci (Università di Firenze).

### **IL RISPARMIO GENERA UNA BORSA DI STUDIO**

(Dr. Ida Ceserani)

È stata assegnata alla dr. Patrizia

Campolongo (Università di Roma "La Sapienza") una borsa di 12.500 euro per il miglior progetto di ricerca finanziata coi residui del Congresso Nazionale di Farmacologia, tenutosi a Trieste nel 2003, organizzato dai proff. Tullio Giraldi e Andrea Nistri.

### **ACCORDO SIF-SEZIONE DI FARMACOLOGIA CLINICA - BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY (BPS)**

(Prof. Giampaolo Velo, Coordinatore Sezione di Farmacologia Clinica)

Si sono conclusi positivamente i contatti con la BPS per l'utilizzo del sito web "Continuing Professional Development in Clinical Pharmacology and Therapeutics" da parte dei soci della SIF mediante l'utilizzo di parole chiave ed user name già inviate. Nel sito sono trattati in maniera chiara e schematica 42 argomenti attinenti la farmacologia clinica e la terapia. Si spazia dai principi di farmacologia all'uso razionale dei farmaci. C'è, anche, la possibilità di autovalutazione. Ovviamente, colgo l'occasione per ringraziare la BPS per averci permesso l'utilizzo di questo importante "spazio didattico". Approfittando di questa opportunità per chiedere i graditi vostri commenti e pareri.

## **CONVEGNI ORGANIZZATI DALLA SIF NEL 2004**

La SIF nel 2004 ha partecipato all'organizzazione di convegni nazionali ed internazionali su varie tematiche di cui riceviamo e pubblichiamo i rendiconti pervenuti.

### **DRUG, STRESS AND NEUROBEHAVIOURAL PLASTICITY**

(Prof. Aldo Badiani)

Lo studio dei meccanismi di

neuroplasticità è stato a lungo relegato in ambito prettamente neurologico, come ad esempio per quanto riguarda il fenomeno del recupero funzionale dopo lesioni traumatiche o degenerative.

Oggi, nell'ambito della neuro-psicofarmacologia, si assiste ad un'autentica rivoluzione che mira

ad identificare i meccanismi di neuroplasticità attraverso cui stress, farmaci e droghe sono in grado di produrre modificazioni anche permanenti del comportamento. Ecco quindi il dato di assoluta novità del convegno "Neuro-behavioural Plasticity", organizzato dal prof. Badiani per conto della SIF e della EBPS (European Behavioural Pharmacology Society), presso l'Università di Roma "La Sapienza" e tenutosi il 2-4 settembre 2004; che ha trattato, tra l'altro, degli effetti delle

esperienze di vita precoci sul materiale genetico, della capacità di droghe di modificare la struttura dei neuroni, degli effetti dello stress sui ritmi circadiani, dei meccanismi d'azione neurotrofici, degli antidepressivi, del ruolo dei neurosteroidi nell'alcolismo, nel comportamento aggressivo e nei disturbi dell'umore, dei potenziali pericoli dell'uso di psicofarmaci nell'infanzia. La Lettura Magistrale *"Drugs, neuroplasticity, and addiction"* del prof. T. E. Robinson (University of Michigan) ha illustrato gli effetti di lunga durata dei farmaci d'abuso sul SNC ed in particolare sull'organizzazione sinaptica dei neuroni corticali e sottocorticali.

Nel simposio *"The long reach of early life events"* sono stati illustrati gli effetti delle esperienze di vita precoci sullo sviluppo neurocomportamentale nei primati (D. Maestripietri, University of Chicago) e nei roditori (C. Pierce, ETH di Zurigo) e sulla plasticità strutturale del genoma del ratto per rimodellamento cromatinico indotta dall'interazione madre-infante (M. Meaney, Douglas Hospital Research Inst, Montreal). In *"Stress and neuroendocrine development"* si è parlato degli effetti dello stress sui circuiti neurali responsabili dei ritmi circadiani (S. Amir, Concordia University, Montreal), della regolazione dei recettori per i glucocorticoidi (P. V. Piazza, INSERM U588, Bordeaux) e del rimodellamento dei neuroni ippocampali (E. Fuchs, Centro Primatologico Tedesco).

Il simposio *"Neurotrophic factors, neurogenesis, and psychiatric disorders"* ha riguardato il ruolo del BDNF nel meccanismo d'azione dei farmaci d'abuso (Y. Shaham, NIDA), degli antipsicotici (P. Sokoloff, Centro Paul Broca, Francia) e degli antidepressivi (J. Blendy, University of Pennsylvania, e L. Santarelli, Columbia University). In *"Neuroactive steroids and neurobehavioural plasticity"* è stato valutato il ruolo dell'allo-

pregnanolone e di altri neurosteroidi nella plasticità neurocomportamentale associata all'uso di alcol (G. Biggio, Università di Cagliari e K. Miczek, Tufts University) e agli stati disforici (S. Mellon, University of California).

Il quinto *"Drug-induced neurobehavioural plasticity"* è stato dedicato al fenomeno della sensibilizzazione neurocomportamentale nei suoi diversi aspetti (P. Vezina, University of Chicago; S. Cabib, Università di Roma "La Sapienza"; B. Carlezon, Harvard University). L'ultimo simposio *"Cognition and neuroplasticity in the corticolimbic system"* ha riguardato i fenomeni di neuroplasticità dei circuiti corticolimbici in corso di apprendimento sia fisiologico, apprendimento spaziale (A. Mele, Università di Roma "La Sapienza") e motivazionale (A. Phillips, University of British Columbia), che patologico, in relazione ai disturbi dell'umore (R. Elliott, University of Manchester) e alla tossicodipendenza sperimentale (B. Everitt, University of Cambridge).

Sotto lo stimolo dei moderatori (E. Alleva, V. Cuomo, G. Di Chiara, P. Nencini, S. Puglisi-Allegra e J. Stewart) le discussioni che hanno concluso i simposi sono state vivaci ed informative. Il meeting è stato reso particolarmente interessante anche dalle mini-presentazioni orali degli oltre 70 posters dove ricercatori, sia alle prime armi che di notorietà internazionale, in soli 120 secondi e con una sola *slide* hanno illustrato il risultato dei propri studi in un clima informale ma di estrema attenzione.

---

**1° SEMINARIO DI APPROFONDIMENTO "LE DONNE ED I FARMACI"**  
(Prof. Flavia Franconi e Prof. Giovanni Biggio)

Il seminario si è tenuto a Sassari nei giorni 7-8 ottobre 2004 ed è stato organizzato dalla SIF, dalle due università sarde e da Farmin-

dustria che ha mostrato un grande interesse nella persona del suo Presidente dr. Federico Nazzari che ha entusiasticamente aderito all'iniziativa divenendone uno dei promotori insieme ai dr. Maurizio Agostini e Giuseppe Caruso.

Dalla tavola rotonda è emerso che, per migliorare le condizioni sanitarie nella donna, bisogna coinvolgere tutte le componenti (farmacologi, operatori sanitari, donne, industria, ricerca pubblica, autorità regolatorie) come hanno illustrato egregiamente la prof. M.L. Di Pietro (Università Cattolica, Roma) per quanto riguarda l'etica e la dr. L. Pellegrini, direttore dell'ASSR per la parte normativa. La prof. T. Mazzei, come membro della Commissione Nazionale Pari Opportunità dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri, ed il dr. C. Cricelli, presidente SIMG, hanno evidenziato, in maniera puntuale ed egregia, la necessità di diffondere presso la classe medica l'informazione delle differenze di genere nella risposta ai farmaci per offrire la migliore "cura" disponibile e l'importanza del medico per la farmacologia di genere.

La prof. S. Brunelleschi (Università del Piemonte Orientale) ha fatto emergere la necessità che le differenze di genere siano debitamente collocate in tutti i curriculum delle lauree legate all'area sanitaria.

La dr. P. del Basso (ISS) ha inoltre sottolineato la necessità di creare modelli sperimentali validati ed appropriati per la farmacologia di genere. Ha quindi parlato la dr. A. M. Aloï, presidente della Commissione Pari Opportunità della Regione Sardegna, che ha ringraziato la SIF per avere portato all'attenzione di tutti le problematiche della farmacologia di genere. Successivamente sono stati affrontati temi come farmaci e gravidanza trattati magistralmente dal prof. A.M. Paoletti (Università di Cagliari) e dal prof. E. Perucca (Università di Pavia), che ha illustrato i risultati di un ampio

studio prospettico internazionale di valutazione comparativa del potenziale teratogeno dei diversi farmaci antiepilettici.

Successivamente, il prof. L. Steardo (Università di Palermo) e il dr. A. Loizzo (ISS) hanno parlato della tossicità dello sviluppo evidenziando l'importanza degli effetti tardivi dei farmaci somministrati in gravidanza ed in epoca neonatale e di come questi possano modificare lo sviluppo.

Sono poi state affrontate le malattie psichiatriche e le patologie cardiovascolari e dismetaboliche.

Il prof. G. Biggio (Università di Cagliari) ha illustrato alcune delle differenze di genere presenti a livello del SNC concentrandosi, principalmente, sui neurosteroidi, mentre il prof. E. Smeraldi del San Raffaele ha parlato dell'ansia e delle sindromi ad esse correlate. I disturbi dell'umore sono stati discussi dal prof. M. Guazzelli (Università di Pisa). Infine, il prof. Altamura (Università di Milano) ha parlato delle psicosi e delle possibili differenze di genere nel loro trattamento.

Nell'ultima sessione, il prof. F. Rossi (II Università di Napoli) ha magistralmente sottolineato come molti studi, ancora, non comprendono una corretta analisi per il genere e come molti farmaci in campo cardiovascolare non siano stati studiati nel sesso femminile pur essendo le malattie cardiovascolari la prima causa di morte, anche, per la donna. Il prof. F. Ledda (Università di Firenze) ha, invece, affrontato il tema della prevenzione cardiovascolare, tema scottante (vedi terapia sostitutiva) svolgendolo con l'obiettività che, da sempre, lo caratterizza. Infine, il prof. G. Ghirlanda (Università Cattolica, Roma) ha mostrato come lo stato redox, almeno a livello ematico, sia molto diverso in corso di una delle pandemie del XX secolo il diabete mellito nelle donne rispetto all'uomo.

Nel suo insieme il convegno,

come ha sottolineato nella sua conclusione la prof. F. Franconi (Università di Sassari), ha evidenziato la complessità e la precocità della farmacologia di genere che, quindi, investe anche la farmacologia pediatrica. Infine, è apparsa chiara la centralità dell'informazione e della divulgazione sia presso gli operatori sanitari che nelle donne, fra l'altro le più grandi consumatrici di farmaci.

---

**INTERNATIONAL CONFERENCE  
"ROLE OF PHARMACOGENETICS  
IN RATIONAL DEVELOPMENTAL  
AND PERSONALIZATION OF DRUG  
TREATMENTS"**

*(Prof. Mario Del Tacca)*

La Divisione di Farmacologia e Chemioterapia dell'Università di Pisa, diretta dal prof. M. Del Tacca, ha organizzato a Pisa una Conferenza Internazionale, nei giorni 28 e 29 ottobre scorsi, sui temi di ricerca più avanzati della farmacogenetica.

L'importanza di questo avvenimento consiste nel crescente ruolo svolto dalla farmacogenetica, una nuova branca della farmacologia che studia i fattori genetici responsabili della risposta ai farmaci, nella ricerca farmacologica, terapeutica e nella pratica medica.

Sulla base dell'analisi dei geni del paziente, i test farmacogenetici possono predire e interpretare una reazione avversa grave ma la stessa analisi eseguita, ad esempio sul tessuto tumorale, può predire il grado di resistenza o di risposta al farmaco.

Si apre così la possibilità di scegliere il farmaco meno tossico e più efficace per il trattamento di molte patologie e pertanto la terapia personalizzata su base farmacogenetica, impensabile fino a pochi anni fa, si avvicina alle attese evocate dall'ideale "proiettile magico" di cui parlava il premio Nobel Paul Ehrlich agli inizi del secolo scorso.

Le conoscenze attuali di farmacogenetica si fondano sull'analisi

dei geni coinvolti prevalentemente nel metabolismo e nell'attività dei farmaci, dal momento che diventa possibile valutare tutte le alterazioni geniche che influenzano significativamente il destino del farmaco.

Ad esempio, come ha illustrato il dr. Schäfer (Università di Berlino), la mutazione di una proteina recettoriale presente sulle cellule nervose dell'encefalo, influenza la risposta dei pazienti all'aloiperidolo, un farmaco impiegato nel trattamento della schizofrenia mentre, come comunicato dal dr. Cavalleri (Londra), allievo del Prof. Sisody, una variazione della sequenza del gene di una proteina di trasporto riduce l'efficacia dei farmaci antiepilettici.

Nel caso delle malattie infiammatorie intestinali (colite ulcerosa ed il morbo di Chron) e quelle reumatiche (ad esempio l'artrite reumatoide) i geni coinvolti nella risposta ai farmaci sono numerosi e la loro influenza sull'efficacia dei farmaci è stata ampiamente analizzata e discussa dalle studiose S. Marsh (Università di Los Angeles) e S. Vermeire (Università di Lovanio). Per altre malattie, come il morbo di Parkinson, le conoscenze di farmacogenetica attuali permettono solo di ipotizzare i bersagli dell'azione dei farmaci di cui disporremo in futuro, secondo l'opinione del dr. Gasser (Università di Tubinga).

Lo sviluppo delle tecniche chirurgiche permette oggi di eseguire con maggiore sicurezza trapianti d'organo. La sopravvivenza dell'organo trapiantato, così come del paziente ricevente, è legata all'impiego di farmaci immunosoppressori per la profilassi del rigetto.

Il dr. MacPhee (St. George Hospital di Londra) ha mostrato i suoi risultati, i quali confermano che la ricerca e l'analisi farmacogenetica rivestono un importante ruolo ai fini della personalizzazione delle terapie immunosoppressive. Infatti pazienti geneticamen-

te connotati come metabolizzatori rapidi devono essere trattati con dosi più elevate di farmaci antirigetto. Uno dei principali campi di ricerca è rappresentato dallo studio dei tumori e dall'identificazione dei fattori responsabili della risposta e della resistenza ai farmaci antineoplastici, come hanno sottolineato i relatori statunitensi H. J. Lenz, W. Figg ed E. Lepper dell'Università di Los Angeles e del National Health Institute di Bethesda. La maggiore comprensione della farmacogenetica delle neoplasie ha infatti portato all'identificazione dei geni che condizionano la risposta ai farmaci come la timidilato sintetasi e la diidropirimidina deidrogenasi che regolano la risposta e la tossicità del 5-fluorouracile.

Le frontiere della farmacogenetica e le sue possibili applicazioni in campo terapeutico e diagnostico sono innumerevoli e contribuiscono a nuovi successi della medicina ma allo stesso tempo l'applicazione clinica della farmacogenetica solleva un dibattito etico e scientifico molto intenso come ha sottolineato, nella sua lettura magistrale, il prof. Lipton (Università di Cambridge).

Infatti se da un lato i test farmacogenetici dovranno essere a disposizione di tutti i pazienti, dall'altro il risultato dovrà essere salvaguardato dai pericoli di un uso scorretto che possa danneggiare l'individuo.

Secondo il Prof. Lipton, in futuro dovrà essere stabilito se sia scientificamente ed eticamente giustificato negare un farmaco ad alto costo a pazienti che i test farmacogenetici hanno definito a bassa probabilità di risposta, perché questa scelta potrebbe creare numerosi farmaci orfani.

Dalle conclusioni degli oratori è emerso il concetto che le nuove scienze come la farmacogenetica rappresentano con le loro ricerche, sviluppo e applicazioni un formidabile strumento per il progresso della medicina. Dall'empirismo

dei trattamenti farmacologici del passato, attraverso la medicina basata sull'evidenza, si giungerà, grazie alla farmacogenetica, ad una terapia fondata sull'assetto genetico del paziente e della malattia, raggiungendo migliori traguardi terapeutici dovuti all'efficacia e alla sicurezza dei trattamenti farmacologici avanzati.

#### **FIRST PORTO PIRGOS CONFERENCE ON ADVANCES IN NEUROSCIENCE**

*(Prof. Giacinto Bagetta)*

L'Italia si colloca fra quei paesi che ancora non rispondono ai reali bisogni dei pazienti affetti da dolore cronico, in particolare, per le norme restrittive applicate sul consumo dei farmaci oppiacei negando in tal modo ai pazienti il giusto sollievo dal dolore cronico soprattutto durante le fasi terminali o più acute della malattia. Recenti provvedimenti del Ministero della Salute (Legge 8 febbraio 2001 e D.M. 4 aprile 2003) hanno cercato di agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei e di promuovere iniziative mirate ad un miglioramento degli attuali approcci terapeutici come i diversi studi sperimentali mirati alla comprensione dei meccanismi alla base del dolore cronico, che di recente hanno posto le basi per lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici.

Tali evidenze sono state illustrate e discusse nella conferenza "The First International Porto Pargos Conference on Advances in Neuroscience" svoltasi a Parghelia (VV) dal 22-25 Settembre organizzata nell'ambito delle attività di alta formazione del dottorato di ricerca in Farmacologia e Biochimica della Morte Cellulare istituito presso l'Università della Calabria in consorzio con l'Università "Magna Graecia" di Catanzaro e l'Università di Roma "Tor Vergata". In particolare, i meccanismi molecolari della plasticità neuronale in condizioni fisiologiche sono stati discussi da J.S. Trim-

mer (USA), P. Calabresi (Italy), M. Matteoli e Z.A. Bortolotto (UK); mentre W. Willis (USA), S. Poole (UK) e T. Sakurada (Japan) hanno affrontato tematiche relative ai meccanismi e alle vie del dolore.

A queste si è affiancata la relazione di D. Piomelli (USA) sul ruolo degli endocannabinoidi nella regolazione del dolore e dell'ansia mentre O. Dolly (Ireland), che ha anche aperto la conferenza con una lettura magistrale sull'applicazione della tossina botulinica e delle dendrotossine in neurobiologia, insieme con C. Montecucco (Italy), L. Smith (USA) e R. Aoki (USA) hanno discusso sul ruolo e le applicazioni terapeutiche delle neurotossine nella terapia del dolore.

Infine, M. Tagliatela (Italy), P. Nicotera (UK), A. Chiarugi (Italy), M. Moskovitz (USA) e N. Bazan (USA) hanno descritto i pathways molecolari alla base del processo di morte neuronale sia necrotico che apoptotico identificando anche nuovi targets per la neuroprotezione.

Attraverso la sessione poster, i dottorandi delle università calabresi, e non solo, hanno avuto modo di confrontarsi in maniera costruttiva con i ricercatori "più esperti" aprendo un confronto costruttivo per discutere le tematiche proposte.

Per terminare, desidero ringraziare i colleghi che, come L. Annunziato, V. Cuomo, O. Dolly e P. Nicotera hanno reso possibile la partecipazione di così illustri scienziati italiani e stranieri e il prof. L. Morrone, i dr. D. Amantea, L. Rombolà, M. Navarra e R. Nisticò, i sigg. N. Fico e F. Russo e tutti i dottorandi che attivamente hanno partecipato all'organizzazione locale nonché la Regione Calabria, l'Università della Calabria, l'Istituto CNR di Scienze Neurologiche, Sezione di Catanzaro, la SIF e le Aziende Allergan (LLC, USA), Astra-Zeneca e Biofutura Pharma per i loro contributi.

# Attività formativa post-laurea

## **Master Universitario Biennale di II Livello in “Discipline Regolatorie”**

### **Sede:**

Università degli Studi di Pavia - Facoltà di Scienze MM.FF.NN.; Dipartimento di Scienze Fisiologiche-Farmacologiche, Cellulari-Molecolari. Sezione di Farmacologia e Biotecnologie Farmacologiche. Piazza Botta, 11 - Pavia.

### **Coordinatore del corso:**

Prof. Gianni Benzi

### **Contenuti:**

Le Discipline Regolatorie sono costituite dalle nozioni scientifiche, tecniche, economiche, legali ed amministrative relative alla gestione di tutta la materia riguardante le sostanze esogene (additivi, integratori alimentari, specialità medicinali, pesticidi, presidi terapeutici, fertilizzanti, cosmetici, ecc..) attive sugli organismi viventi.

Esse sono costituite da due distinti, ma integrati, ordini di conoscenze: (a) quelle scientifiche, riguardanti le caratteristiche dei citati prodotti; (b) quelle regolatorie p.d., costituite dall'insieme di norme e leggi che valutano come tali caratteristiche siano valide, attendibili, riproducibili e riconosciute dalle varie Autorità regolatorie nazionali e/o sopranazionali.

Pertanto, nel Master confluiscono insegnamenti che concernono la biologia, la farmacia, la medicina, l'economia, la giurisprudenza, la metodologia, ecc..

### **Obiettivi del Master:**

Il Master forma figure professionali specializzate che hanno le seguenti caratteristiche:

- saper pianificare, preparare e valutare qualsiasi tipo di pratica regolatoria e, in particolare, il

dossier di autorizzazione;

- avere dimestichezza sia con i software più comunemente usati, sia con i sistemi di raccolta automatizzata e gestione dei dati;
- possedere adeguate conoscenze scientifiche riguardanti gli aspetti della ricerca chimica, biologica, biotecnologica, pre-clinica e clinica;
- possedere nozioni giuridico-economiche per approfondire la conoscenza delle normative nazionali, europee ed internazionali;
- avere attitudine ad interagire con le funzioni aziendali e con gli enti esterni ed, in particolare, con le Autorità Sanitarie;
- possedere conoscenze tecnico-scientifiche di base nelle aree del controllo della qualità;
- conoscere le procedure che regolano le ispezioni degli impianti produttivi, dei laboratori e dei centri di sperimentazione preclinica e clinica;
- possedere competenze e capacità relazionali e di mediazione che permettano di pianificare strategie regolatorie e stimolino la capacità del “problem solving”.

### **Settori occupazionali di riferimento:**

- Industrie Farmaceutiche, Chimico-Farmaceutiche, Biotecnologiche ed Alimentari, con applicazione nei settori normativo, tecnico-legale, documentativo, biomedico, relazionale, ecc.
- Enti pubblici ed Aziende Sanitarie (Ministeri, Ospedali, Case di Cura, ASL, etc.), con applicazione nei settori normativo, gestionale, tecnico-legale, relazionale, ecc.
- Agenzie e Unità di Servizio private che attuano per conto terzi le attività di cui sopra.
- Unità Pubbliche Operative Locali,

Regionali e Nazionali: idem.

- Attività Libero-Professionali.

Nel complesso, i diplomati nella Scuola di Specializzazione in Discipline Regolatorie, ora confluita nel presente Master, sono tutti stati assunti in aziende private e pubbliche.

(Prof. Gianni Benzi)

## **Master Universitario Biennale di II Livello in “Farmacovigilanza”**

### **Sede:**

Università di Milano - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Facoltà di Farmacia.

### **Coordinatore del corso:**

Prof. Alberico L. Catapano

### **Contenuti:**

La farmacovigilanza è un'importante attività di controllo e di formazione che permette di raccogliere dati relativi all'utilizzo e alla sicurezza di farmaci nella popolazione. Recenti avvenimenti hanno indicato chiaramente come un sistema di farmacovigilanza efficace e funzionale possa essere di grande aiuto nell'individuare eventuali pericoli derivanti dall'utilizzo di farmaci nella pratica clinica giornaliera.

Gli studi di fase I, II e III per definizione scelgono campioni di pazienti del tutto particolari e spesso non rappresentativi della popolazione generale.

La presenza di patologie e/o di terapie concomitanti può portare in molti casi ad effetti indesiderati non osservati precedentemente o, in alternativa, la frequenza degli eventi osservati può essere diversa rispetto a quella descritta dagli studi di intervento.

### **Obiettivi del Master:**

- Fornire strumenti appropriati per poter comprendere i concetti di base di questa disciplina
- Affrontare i problemi delle attuali strutture di farmacovigilanza

(statali, regionali, locali e private).

- Individuare gli approcci più consoni per sviluppare questa attività di osservazione sulla sicurezza ed appropriatezza d'uso dei farmaci adeguandola alle necessità della società moderna, anche alla luce di una utilizzazione sempre più ampia dei farmaci nella popolazione.

I partecipanti verranno messi in grado di porre le basi per sviluppare un progetto di farmacovigilanza e di valutare criticamente i risultati ottenuti.

#### **Settori occupazionali di riferimento:**

Esiste una notevole domanda, tutt'ora non soddisfatta, di esperti di farmacovigilanza, da parte di diversi attori del sistema sanitario nazionale ed internazionale, quali:

- Centri Regionali di Farmacovigilanza
- Aziende Sanitarie Locali
- Aziende Ospedaliere
- Medicina Generale e Specialistica
- Industrie Farmaceutiche
- EMEA (Agenzia Europea per i Medicinali)

#### **Organizzazione del corso:**

Per l'ammissione al Master sono richiesti i seguenti titoli di studio: Laurea specialistica o Laurea (Consseguita in Corsi di laurea vigenti in base all'ordinamento in vigore prima dell'applicazione del D.M. 509/99). I posti disponibili sono 15 ed il Master verrà attivato con un minimo di 7 iscritti.

Il corso, della durata totale di 1500 ore, è così articolato:

- Didattica frontale (150 ore), suddivisa in 5 moduli:
  1. Biostatistica e farmacoepidemiologia
  2. Farmacologia clinica
  3. Legislazione farmaceutica
  4. Gestione del farmaco sul territorio e farmacovigilanza
  5. Farmacosorveglianza
- Studio individuale (500 ore)
- Didattica interattiva (350 ore)
- Tirocinio formativo (500 ore) presso una struttura pubblica o privata.

#### **Per ulteriori informazioni rivolgersi presso la segreteria scientifica ed organizzativa:**

Dr. Elena Tragni

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) Dipartimento di scienze farmaceutiche, via Balzaretti, 9 – Milano  
tel. 02-503.18259 - fax 02-503.18292  
e-mail [sefap@unimi.it](mailto:sefap@unimi.it)

sito internet: [www.sefap.it](http://www.sefap.it)

(Prof. Alberico Catapano)

---

### **Master Universitario in "Marketing Farmaceutico"**

#### **Sede:**

Università di Pavia - Dipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata.

#### **Coordinatore del corso:**

Prof. Stefano Govoni

#### **Contenuti:**

L'Università di Pavia lancia con l'anno 2005 il primo master in Marketing Farmaceutico (MAMAF). Il Master intende rispondere alla crescente domanda di formazione sviluppando nuove figure professionali esperte nell'analisi delle problematiche e nella realizzazione delle attività nel settore del Marketing Farmaceutico.

#### **Obiettivi del Master:**

Lo scopo è quello di formare figure professionali di elevato profilo in grado di operare presso aziende farmaceutiche, società di servizi per il mondo farmaceutico (società di comunicazione, di consulenza strategica) e di rispondere alle crescenti esigenze in un ambito strategico per la società moderna, creando un punto di riferimento in un momento storico di cambiamento strutturale di sviluppo, diffusione e fruizione del farmaco a livello nazionale ed internazionale.

#### **Organizzazione del corso:**

Il corso è organizzato dalla Facoltà di Farmacia dell'Università di Pavia in diretta collaborazione con professionisti ed aziende del settore farmaceutico. Il master, rivolto a laureati quinquennali di facoltà scientifiche ed economiche, è della

durata di un anno e prevede una parte teorica intensiva della durata di 3 mesi, ed uno stage aziendale di 6 mesi.

Il corpo docente include docenti dell'Università di Pavia, manager, dirigenti, consulenti, esperti di settore provenienti da aziende, da Società di Servizi o da enti pubblici che operano nel mondo della sanità. Tali figure consentono di portare l'esperienza diretta di chi lavora quotidianamente in ambiti operativi aziendali privati o pubblici.

Al fine di realizzare una didattica mirata e direttamente fruibile i contenuti del corso teorico sono stati elaborati con l'aiuto di un Comitato di Esperti costituiti da alti dirigenti di aziende farmaceutiche nazionali e multinazionali e sono organizzati in 6 grandi aree: Azienda Farmaceutica, Mercato Farmaceutico, Farmaco e sistema sanitario, Marketing Farmaceutico I, Marketing Farmaceutico II, Ottimizzazione delle competenze personali.

#### **Costi e riferimenti pratici:**

La tassa di iscrizione al master è di euro 7500 (settemilacinquecento). Il bando è scaricabile da: <http://www.unipv.it/balto98/Pagina%20web%20master/Pagina%20Mamaf.html>

#### **Per ulteriori informazioni rivolgersi presso la segreteria scientifica ed organizzativa:**

Prof. Stefano Govoni

Dipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata,  
Viale Taramelli 14, Pavia.  
Tel. 0382-987394 - Fax 0382-987405  
e-mail: [govonis@unipv.it](mailto:govonis@unipv.it)

(Prof. Stefano Govoni)

---

### **Master Universitario di II livello in "Valutazione dei Farmaci Farmacoepidemiologia"**

#### **Sede:**

Università di Bologna - Dipartimento di Farmacologia

#### **Coordinatore del corso:**

Prof. Nicola Montanaro

### **Contenuti:**

La sempre maggiore integrazione europea anche nel campo dei medicinali e, d'altro lato, la tendenza ad assumere forti poteri decisionali in campo di assistenza farmaceutica da parte delle regioni italiane sta creando una forte esigenza di personale qualificato che sia in grado di valutare le informazioni precliniche e cliniche sui farmaci, dai punti di vista più diversi

- L'industria farmaceutica sente la necessità di figure professionali idonee ad allestire dossier regolativi di livello europeo, di predisporre presentazioni convincenti dei farmaci alle autorità nazionali e regionali per la negoziazione dei prezzi e delle condizioni di rimborsabilità, di monitorare il profilo di sicurezza dei propri farmaci.
- L'amministrazione sanitaria centrale (Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e Farmacovigilanza del Ministero della Salute) è in continua ricerca di giovani preparati ad affrontare i compiti istituzionali di valutazione dei dossier regolativi, di esame e aggiornamento delle schede tecniche sui farmaci, di programmazione e attuazione di farmacovigilanza e di farmacoutilizzazione.
- Gli Assessorati Regionali alla Sanità e le Aziende Sanitarie (AUSL e Ospedali), in particolare alla luce della più recente normativa di tipo "devolutivo", hanno parimenti una forte esigenza di personale preparato alla valutazione dei farmaci, alla costruzione di prontuari terapeutici aziendali o interaziendali, alla effettuazione di studi sulla appropriatezza d'uso dei farmaci ai fini di politica di risparmio compatibile con il mantenimento dei livelli adeguati di assistenza sanitaria.

### **Obiettivi del Master:**

- esaminare e valutare criticamente il dossier regolativo di un nuovo farmaco, soprattutto nelle parti III (farmacologia e tossicologia) e IV (clinica);

- valutare criticamente la documentazione disponibile sul profilo di efficacia e sul costo di farmaci già in commercio ai fini della loro inclusione in prontuari terapeutici ospedalieri o territoriali;
- produrre rapporti sulla utilizzazione dei farmaci in gruppi di popolazione, anche in base a indicatori di appropriatezza delle prescrizioni;
- operare nella raccolta, trasmissione e valutazione delle informazioni sulle reazioni avverse ai farmaci;
- programmare studi osservazionali e analitici sui danni da farmaci;
- inquadrare la normativa farmaceutica in una prospettiva di devoluzione di poteri alle Regioni.

### **Organizzazione del corso:**

Da gennaio 2005 a febbraio 2006 con frequenza alle lezioni (240 ore) distribuite in una settimana ogni mese e un periodo di stage formativo (300 ore) in strutture esterne pubbliche o private; frequenza obbligatoria.

### **Destinatari:**

Laureati in Medicina e Chirurgia, Farmacia, Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Biotecnologie e Scienze Biologiche

### **Sbocchi professionali:**

Aziende farmaceutiche; Ministero della Salute, Assessorati regionali, Aziende sanitarie.

### **Costi e riferimenti pratici:**

La tassa di iscrizione al master è di euro 4500 e sono disponibili 20 posti. Per ulteriori informazioni rivolgersi al seguente indirizzo email:

[masterfarmaepi@biocfarm.unibo.it](mailto:masterfarmaepi@biocfarm.unibo.it); [master@ammc.unibo.it](mailto:master@ammc.unibo.it) o al sito web <http://www.masterfarmaepi.it>; [www.unibo.it](http://www.unibo.it) (vai a Master).

(Prof. Nicola Montanaro)

## **POSSIBILI SBOCCHI OCCUPAZIONALI IN FARMACOVIGILANZA**

(Prof. Achille Caputi)

In Italia, gli ambiti in cui un esperto in farmacovigilanza può trovare impiego sono essenzialmente definiti dalle leggi vigenti, che prevedono la presenza obbligatoria di tale figura professionale presso le strutture sanitarie, le Aziende farmaceutiche, Ministero della Salute, nonché Agenzie o Enti (incluse le Regioni) preposti a tali compiti.

A livello europeo, i Ministeri della Salute e le Agenzie sono poi in costante contatto tra loro, e fanno riferimento all'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA). - ente sovranazionale. L'Uppsala Monitoring Centre rappresenta infine il centro referente per la farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Qui convergono in un unico database le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci provenienti da tutto il mondo.

### **Il lavoro nell'Industria**

Ogni azienda farmaceutica titolare di una Autorizzazione per l'Immissione in Commercio (AIC) ha l'obbligo di legge di nominare un Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza, laureato in medicina e chirurgia (preferiti) o farmacia o ctf, biologia o chimica. Tale responsabile, che deve essere persona diversa dal Responsabile del Servizio Scientifico, ha tra i suoi principali compiti quello di assicurare che tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti, successive all'atto di autorizzazione, siano portate rapidamente a conoscenza del personale sanitario, anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica della propria azienda. Suo compito è anche quello di elaborare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Updated Report = PSUR) e di trasmettere per via telematica al sistema nazionale di farmacovigilanza le segnalazioni di

sospette reazioni avverse gravi e inattese verificatesi in Paese terzo.

Egli deve anche comunicare all'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute qualsiasi iniziativa adottata da altri organismi sui propri prodotti per motivi di sicurezza, prima che tali interventi diventino di dominio pubblico. Al contempo, diffonde ai prescrittori le note informative e gli aggiornamenti sulla sicurezza, ogni qualvolta emergano nuove informazioni sul profilo di tollerabilità del prodotto.

L'attuazione di tali compiti deve seguire indicazioni, tempi e modalità stabilite dalla Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Salute, e quanto stabilito nelle Standard Operative Procedures (SOP) di ciascuna azienda.

#### **Il lavoro presso le strutture sanitarie (ASL, AO, IRCCS)**

La presenza di un responsabile di farmacovigilanza in ciascuna struttura sanitaria (sia ospedaliera che territoriale) è anche in questo caso obbligatoria. Tale figura professionale negli ospedali e negli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) coincide generalmente con il Direttore Responsabile del Servizio di Farmacia, nelle ASL con il Responsabile della Farmacia Territoriale. In entrambi i casi, compiti del responsabile di farmacovigilanza sono di provvedere, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento delle segnalazioni nella banca dati telematica della rete nazionale di farmacovigilanza, richiedendo al segnalatore eventuali approfondimenti sulle sospette reazioni avverse. Egli deve inoltre acquisire dal segnalatore, per tutte le reazioni avverse ad esito fatale, una relazione clinica dettagliata, da trasmettere al Ministero della Salute.

Un'altra importante mansione è quella di fare da intermediario tra il segnalatore (la cui privacy deve essere tutelata) e l'industria farma-

ceutica coinvolta nella segnalazione, nel caso in cui quest'ultima desideri avere ulteriori informazioni sulla reazione avversa segnalata o un follow-up del paziente coinvolto.

Anche in questo caso modi e tempi sono rigidamente regolamentati dalla legge.

#### **Il lavoro presso il Ministero della Salute**

Chi lavora presso la Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Salute, ha l'incarico di raccogliere e valutare informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali, con particolare riguardo alle reazioni avverse, all'uso improprio ed all'abuso, tenendo in debita considerazione i dati relativi ai consumi. Promuove inoltre il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza, gestendo in particolare la rete telematica nazionale di farmacovigilanza, che collega le strutture sanitarie, le regioni e le aziende farmaceutiche. Suo compito è anche quello di promuovere e coordinare, anche in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia, e di predisporre la relazione annuale da presentare al Parlamento sulla farmacovigilanza.

Il Ministero della Salute collabora inoltre con l'EMEA, con i competenti organismi degli altri Stati membri dell'Unione Europea (UE) e con la Commissione europea alla costituzione ed alla gestione di una rete informatizzata europea, per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti la farmacovigilanza dei medicinali commercializzati nella UE e fornire immediatamente informazioni su eventuali modifiche, sospensioni o revoche dell'autorizzazione di un medicinale determinate da motivi di tutela della salute pubblica.

#### **Il lavoro presso le Regioni**

Il nuovo Piano Sanitario Nazionale promuove la creazione di Centri

Regionali di Farmacovigilanza che collaborino con la Direzione nell'attività di farmacovigilanza, sia per ciò che riguarda la diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza, sia nel fornire alla Direzione stessa elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono, inclusi i dati sui consumi dei medicinali a livello regionale. Un importante aspetto di tale attività consiste nell'avviare iniziative atte a stimolare le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari.

I Centri Regionali di Farmacovigilanza possono potenzialmente fungere anche da Centri Antiveneni e, più in generale, da Centri di Informazione sul Farmaco, promuovendo così l'appropriatezza degli interventi secondo i principi della medicina basata sull'evidenza e con la possibilità di fornire una informazione documentata e indipendente ad operatori sanitari e cittadini, al fine di migliorare le conoscenze sul farmaco.

#### **SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: [franconi@uniss.it](mailto:franconi@uniss.it)

e-mail: [sifeese@comm2000.it](mailto:sifeese@comm2000.it)

Internet site: <http://farmacologiaSIF.unito.it>

#### **CONSIGLIO DIRETTIVO**

**Presidente:** GianLuigi Gessa

**Segretario:** Giovanni Biggio

**Past President:** Vincenzo Cuomo

**Consiglieri:** Nicola Braggio, Michele Carruba, Mario Del Tacca, Roberto Fantozzi, Maurizio Massi, Teresita Mazzei, Gennaro Schettini

#### **Quaderni della SIF**

**Comitato di Redazione:** Giovanni Biggio, Gianugo Berti, GianLuigi Gessa, Francesco Rossi

**Direttore Responsabile:** Flavia Franconi

Pubblicazione iscritta nel Registro Stampa Tribunale di Milano in data 11 marzo 2005 - N° 528