



SOCIETÀ
DI SCIENZE
FARMACOLOGICHE
APPLICATE
SOCIETY FOR APPLIED
PHARMACOLOGICAL
SCIENCES

SSFA *oggi*

Notiziario di Medicina Farmaceutica

Bimestrale della Società di Scienze Farmacologiche Applicate

Fondata nel 1964

Febbraio 2008

numero 5

Sommario:

Anno nuovo, vita nuova!	1
Master UCSC	1
L'intervista di oggi...	2
Oggi parliamo di...	4
Pietro Martino	5
In libreria	5
Novità dalla letteratura	6
Corso SIAR SIFO SSFA	7
Poesia	8
Nuovi Soci	8
Congresso Nazionale	8

Cari Soci, prima di tutto, un caro augurio di Buon Anno Nuovo! Ormai le Feste sono un ricordo lontano, ma questo è il primo contatto di SSFAoggi con tutti Voi nel 2008, per cui tutta la redazione vi invia un caro augurio: che possa essere un anno sereno e ricco di soddisfazioni, nella Vostra famiglia e nella Vostra vita professionale.

Come potrete notare, il primo numero del 2008 si presenta a Voi ricco di novità, che ci auguriamo possano essere in linea con le vostre aspettative. Ecco cosa la redazione vi propone:

- le pagine sono raddoppiate: con questo numero, passiamo da quattro a otto, tutte a colori! La redazione si è resa conto che gli argomenti da sviluppare sono molti, e che a volte lo spazio era sacrificato. Con otto pagine riusciremo non solo ad approfondire molti argomenti, ma anche ad attivare nuove rubriche che ci auguriamo siano di vostro interesse;
- iniziamo nuove rubriche: oltre a "le nostre radici" e "l'intervista di oggi" che abbiamo già attivato dal primo numero, con oggi apriamo altre due rubriche:

- la prima si intitola "Novità

dalla letteratura" ed in essa faremo, in ogni numero, una dettagliata disamina di un argomento importante che ha trovato spazio sulla letteratura mondiale (dal New England Journal of Medicine a The Lancet e altre riviste di alto profilo scientifico). Il mondo dello sviluppo dei farmaci è in costante fermento, e la redazione ritiene molto importante stimolare la vostra curiosità riportando articoli che hanno suscitato l'interesse della comunità scientifica;

- la seconda nuova rubrica si intitola "Oggi parliamo di...." e vi offrirà spunti di riflessione su argomenti innovativi legati al mondo dello sviluppo del farmaco;

- cambiamo il carattere di stampa: il vecchio carattere era molto piccolo, e si leggeva a fatica, ma era stato scelto per lo spazio limitato delle quattro pagine. Ora abbiamo più spazio, per cui possiamo adottare un carattere più facilmente leggibile.

- la redazione cresce: da questo numero abbiamo un quinto membro, il dr. Luciano Fuccella. La sua esperienza e le sue conoscenze scientifiche porteranno un ricco contributo ai contenuti che SSFAoggi vi pro-

porrà nei prossimi numeri. Ecco in sintesi le novità che SSFAoggi vi porta con il Nuovo Anno: la redazione ritiene che questo periodico in poco tempo sia diventato uno strumento molto importante della nostra vita associativa, e tutto il Consiglio SSFA sostiene con entusiasmo le novità editoriali che vi proponiamo.

Tutto bene, dunque? Quasi: come sapete, c'è sempre spazio per migliorare!

Da parte nostra, la redazione valuterà con attenzione ogni nuovo suggerimento, e saremo sempre pronti ad offrirvi novità stimolanti. Da parte vostra, ci piacerebbe avere un dialogo continuo con tutti voi. Abbiamo attivato la rubrica "Lettere a SSFAoggi", ma finora ne abbiamo ricevuta solamente una. Coraggio! Siamo certi che molti di voi hanno suggerimenti, idee e anche critiche da sottoporre alla redazione. Ecco, un maggior dialogo con tutti Voi sarebbe un bel regalo che i Soci SSFA potrebbero fare alla redazione. Allora, penna in mano: scriveteci, e siate certi che il vostro messaggio sarà valutato con la massima attenzione.

La redazione

Il Master dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Nei mesi scorsi avete tutti ricevuto notizie del nuovo Master "Sviluppo preclinico e clinico del farmaco: aspetti tecnico-scientifici, regolatori ed etici" che la Facoltà di Medicina dell'Università Cattolica di Roma ha organizzato in collaborazione con SSFA. Ebbene, oggi sono lieto di darvi qualche aggiornamento. L'iniziativa ha avuto molto successo: abbia-

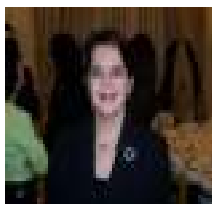
mo avuto 34 iscrizioni, con laureati in CTF, farmacia, biologia, medicina, biotecnologie, chimica e veterinaria: l'età media è di 30,3 anni. Venti iscritti sono del Lazio, e tre della Campania. Il programma didattico prevede 12 moduli di due giornate. Ho svolto il mio intervento nel corso del primo modulo, il 23-24 novembre scorso. L'argomento era "Scoperta

di nuovi farmaci". Dopo il benvenuto del prof Pierluigi Navarra (Direttore del Master) ha preso la parola il prof Paolo Preziosi che ha parlato di approcci innovativi alla scoperta di nuovi farmaci; poi è intervenuto il sottoscritto, su nuovi farmaci, grandi aziende e biotech; infine il dr Cesare Mancuso su farmacogenetica e farmacogenomica. Sabato 24

novembre sono intervenuti il dr Francesco Colotta su targeted therapies ed il prof Nevio Picci su drug delivery systems. Un inizio molto vibrante, che ha entusiasmato l'aula, attenta a porre domande ed ad intervenire nel dibattito: una conferma della buona idea di attivare il Master.

Domenico Criscuolo

L'INTERVISTA DI OGGI



Ermelinda Graziano

ha percorso tutte le tappe, da CRA ad

Associate Director, in oltre 22 anni di esperienza nella ricerca clinica, iniziando in Angelini: ora è in Wyeth, dove coordina l'attività operativa di una grande regione comprendente l'Italia, la Grecia, la Turchia, il Medio Oriente e il Nord Africa. **Ermelinda: cosa è cambiato in Italia nel suo lavoro in questi anni?** In oltre 20 anni di esperienza nel campo delle ricerche cliniche, posso dire di aver assistito a molte tappe dell'evoluzione della ricerca clinica: mi ritengo fortunata in quanto ho cominciato la mia attività in una azienda italiana fortemente orientata verso la ricerca, probabilmente perché dotata di un proprio istituto di ricerca che curava tutte le fasi degli studi sui farmaci dal discovery, alla ricerca pre-clinica alla ricerca nell'uomo e che pertanto "osservava" molto attentamente quello che avveniva all'estero per trarne gli insegnamenti migliori e trasferirli localmente. Quindi ho sempre cercato di stare al passo con le novità ma, se penso oggi a quello che era la ricerca clinica nel nostro Paese, devo riconoscere che in molte aziende presenti in Italia mancava uno standard comune a cui fare riferimento per produrre dati attendibili e quindi accettati anche dalle autorità regolatorie di altri Paesi, nonché linee guida da seguire per garantire la tutela dei diritti e della sicurezza dei soggetti partecipanti agli studi clinici. Molto era lasciato al buon senso delle persone che si

occupavano di ricerca clinica sia nelle aziende farmaceutiche che nei centri sperimentali, sempre nel rispetto delle (a quel tempo poche) regolamentazioni locali disponibili a riguardo ed al rispetto dei principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki. L'avvento delle linee guida di Buona Pratica Clinica ha sicuramente contribuito a cambiare radicalmente il nostro lavoro. Le aziende si sono dovute "adeguare" agli standard di riferimento istituendo Procedure Operative Standard per descrivere in maniera dettagliata le varie tappe da seguire per ogni attività svolta. I centri per la sperimentazione clinica dei farmaci interessati a questa attività hanno dovuto istituire comitati etici indipendenti, con una composizione ben precisa e procedure operative pubblicamente disponibili, per fornire una pubblica garanzia in termini di valutazione obiettiva ed imparziale degli aspetti scientifici ed etici degli studi proposti con l'intento principale di verificare che fossero salvaguardati la sicurezza, l'integrità e la confidenzialità dei soggetti partecipanti agli studi. A seguire, abbiamo assistito anche ad una riorganizzazione delle amministrazioni dei centri sperimentali, per gestire in maniera trasparente gli aspetti finanziari; passando così da semplici lettere di intenti a contratti sottoscritti dallo sponsor e l'istituzione. In tutto questo, il CRA (o monitor), nato come la figura aziendale che curava tutti gli aspetti di uno studio clinico dalla preparazione del protocollo insieme al medico responsabile dello studio, alla documentazione per richiedere il giudizio di notorietà

(delibazione), alla preparazione del farmaco sperimentale, al mantenimento dei contatti con i centri sperimentali visitandoli all'inizio ed alla fine dello studio e quando necessario nel corso dello studio per raccogliere le CRF compilate, ha acquistato un ruolo di crescente importanza. E proprio le linee guida di Buona Pratica Clinica hanno definito il ruolo e le responsabilità del CRA nonché le qualifiche degli stessi e le conoscenze richieste per garantire un corretto svolgimento delle sperimentazioni cliniche cambiando così il modo di lavorare del CRA in maniera radicale. Oggi il CRA, oltre a dover avere conoscenze appropriate scientifiche e cliniche per eseguire la verifica dei dati e controllare la corretta gestione del farmaco sperimentale da parte dei centri di ricerca, deve essere addestrato in maniera appropriata per verificare che lo sperimentatore abbia le qualifiche e le strutture adeguate per eseguire lo studio e deve visitare tutte le strutture stesse coinvolte nello svolgimento dello studio, per accertarne l'idoneità sia prima che durante lo studio. Le tecniche di monitoraggio sono diventate sempre più esigenti, richiedendo controlli sempre più accurati dei dati della sperimentazione, del prodotto in sperimentazione, della documentazione relativa allo studio, della corretta gestione e notifica delle informazioni relative alla sicurezza, del rispetto in generale del protocollo con l'obbligo di produrre rapporti scritti molto dettagliati dopo ogni visita e di informare lo sperimentatore di ogni problema rilevato presso il centro. Se poi guardiamo ai tempi di implemen-

tazione degli studi clinici in Italia, il progresso è stato enorme. Prima della decentralizzazione ai Comitati Etici delle approvazioni regolatorie, l'iter per l'approvazione degli studi clinici poteva spesso durare oltre 12 mesi, e spesso la conseguenza di ciò era l'esclusione dei centri italiani dallo studio. La riduzione dei tempi di ottenimento delle approvazioni ha reso il lavoro del CRA più dinamico. Quindi siamo tutti sicuramente più frenetici ma anche molto più soddisfatti perché riusciamo a portare a termine il lavoro iniziato. **Che differenze trova nel condurre uno studio in Italia e negli altri Paesi di sua competenza?** Quando ho cominciato a condurre studi clinici prima in Bulgaria e Grecia oltre 10 anni fa e dopo qualche anno anche in Turchia, questi Paesi erano molto indietro rispetto all'Italia. Mancava un iter strutturato per le approvazioni ma lo sforzo e l'impegno, sia dei centri sperimentali che dei CRA, di equipararsi al resto dell'Europa era evidente. E soprattutto vedevo il loro entusiasmo a partecipare agli studi perché la conduzione di uno studio clinico multinazionale consentiva loro di "respirare" un'aria internazionale. Sicuramente il tempo da dedicare ai centri per il loro addestramento sulle linee guida della Buona Pratica Clinica era tanto, ma i risultati in termini di casistica e di qualità sono stati soddisfacenti. Certo, bisognerà vedere ancora per quanto tempo questo durerà.... I centri di ricerca di questi Paesi vengono reclutati sempre di più dalle aziende farmaceutiche e finché la saturazione dei

centri di ricerca e la competizione non saranno complete come succede oggi in Italia, possiamo prevedere di continuare a raccogliere buoni risultati. Ora che ho cominciato ad occuparmi anche di Medio Oriente e Nord Africa, mi sembra di rivivere la stessa storia; rivedo lo stesso entusiasmo degli sperimentatori, la volontà di eseguire un buon lavoro che sia dello stesso livello degli altri Paesi Europei e mi rivedo già a dover ripercorrere tutte le tappe già percorse. In pratica, all'estero lo sforzo associato al training dei centri di ricerca è sicuramente maggiore, ma se i centri vengono seguiti ed addestrati attentamente possono produrre dati di qualità e fornire un contributo con casistiche importanti. **Quali sono i maggiori problemi nel condurre uno studio in Italia?** Senza tornare sul discorso dei tempi lunghi, la saturazione dei centri di ricerca rende sempre più difficile il nostro lavoro. Sono pochissimi i centri sperimentali che operano una programmazione delle ricerche alle quali partecipare in base al loro interesse ed alle risorse di cui dispongono. In molti centri di ricerca, gli studi vengono ancora affidati in toto a giovani medici specia-

lizzandi che si devono occupare di tutti gli aspetti dello studio stesso, dal contatto con i soggetti alla compilazione delle CRF: e tutto questo continuando a svolgere la loro attività assistenziale. Il risultato è che il tempo che il personale del centro sperimentale riesce a dedicare agli studi clinici non è sempre adeguato. Se a questo aggiungiamo anche che noi siamo diventati sempre più esigenti, chiediamo tempi sempre più rapidi, valutiamo sempre più attentamente ogni dettaglio, il problema maggiore diventa la mancanza in Italia di figure professionali riconosciute di supporto ai centri di ricerca, per garantire la qualità del lavoro. La figura professionale della "study nurse", consolidata da anni negli Stati Uniti ed in qualche altro Paese Europeo, che si occupa soprattutto delle attività di tipo logistico e che costituisce un punto di riferimento importante sia per i medici ricercatori che per le aziende, è quasi inesistente in Italia. Oggi, proprio noi abbiamo introdotto figure simili e continuiamo a fare informazione in questo senso nei centri di ricerca, affinché anch'essi si adeguino. **Se dovesse parlare ad un giovane che vuole entrare nel-**

l'industria farmaceutica, quali sono i principali consigli che si sente di dare? E le avvertenze? L'industria farmaceutica offre varie opportunità lavorative e può quindi accogliere giovani laureati in molti settori. Il marketing, la ricerca clinica, il regolatorio sono solo alcuni esempi, ma molte aziende hanno anche laboratori di ricerca di base e/o di controllo qualità che rappresentano ambienti di lavoro adatti soprattutto per quelli che prediligono "il laboratorio". Quindi, consiglierai ad un giovane di considerare l'azienda farmaceutica tra le sue scelte di lavoro, ma solo a condizione che, ed ecco le avvertenze, abbia curato le sue conoscenze universitarie approfondendole, che sia disposto a continuare a studiare perché questo ci impone lo svolgimento del nostro lavoro con serietà e professionalità, e che sia intraprendente, ma sempre nel rispetto degli altri. **Cosa ricerca in una selezione per giovani candidati alla posizione di CRA?** Per quanto il curriculum possa dire molto dei candidati, ci sono tanti aspetti da considerare. L'atteggiamento di "problem solving" e la perseveranza sono entrambi fondamentali per fornire un sup-

porto adeguato ai centri sperimentali ma altrettanto importante è la capacità di lavorare in team per garantire una collaborazione sia con i centri sperimentali che con i colleghi. Cerco anche di verificare il grado di determinazione e precisione dei candidati in quanto ritengo che questi aspetti siano strettamente correlati alla qualità del lavoro, aspetto fondamentale del CRA. Le persone metodiche, meticolose ed ordinate sono sicuramente quelle che riescono meglio nel lavoro del CRA in quanto trasferiscono queste caratteristiche durante il monitoraggio ai centri sperimentali. Infine la conoscenza della lingua inglese è una caratteristica necessaria per tutti i candidati. **E' utile entrare in contatto con un'organizzazione come SSFA?** E' utile sicuramente ai fini della crescita professionale grazie all'aggiornamento ed alla formazione continua che SSFA offre. I giovani che decidono di lavorare in un'azienda farmaceutica trovano in SSFA un punto di riferimento importante per affinare le proprie competenze, volte a migliorare la salute dell'uomo.

A cura di
Gianni De Crescenzo

Il tuo voto è IMPORTANTE!

Hai espresso le tue preferenze per le elezioni del nuovo Consiglio?

Ricordati di spedire la scheda elettorale: partecipa attivamente alla vita della SSFA.

Leggi le biografie e scegli i tuoi candidati: puoi votare fino a 11 Consiglieri e fino a 3 Revisori.

OGGI PARLIAMO DI.....

NANOSCIENZE, NANOBIO TECNOLOGIE E NANOMEDICINA: RISORSE E PROMESSE CONCRETE O SOLO NANOFANTASCIENZA E...NANOINCUBI?



Le nanoscienze sono la conoscenza della natura in dimensioni "nano", cioè la capacità di studiare e capire caratteristiche e meccanismi della materia in dimensioni comprese tra 1 e 100-200 nanometri (1 nm = 10^{-9} metri o 10^{-6} millimetri). In queste dimensioni possono essere compresi tra 1000 ed 1-2 milioni di atomi. Le nanotecnologie sono la capacità di gestire oggetti di nanodimensioni, di manipolare nanomateriali per assemblare nanoprodotti e nanomacchine. Con il termine "nanotecnologie" si intende l'insieme di tecnologie, tecniche e processi che fanno riferimento ad un approccio multidisciplinare piuttosto che a specifiche aree scientifiche o tecnologiche: fisici, chimici, biologi, biotecnologi, medici, informatici ed ingegneri che si occupano di nanotecnologie mutano le rispettive specializzazioni diventando "nanotecnologi". Ma, mentre le nanoscienze - punto di incontro di scienze che vanno dalla fisica quantistica alla chimica sopramolecolare, dalla scienza dei materiali alla biologia molecolare (genomica e proteomica), dall'elettronica all'informatica - pur se in continua e rapida evoluzione, rappresentano una conquista ormai matura ed affermata nel mondo della comunità scientifica, le nanotecnologie, essendo finalizzate, come tutte le tecnologie, allo sfruttamento delle scoperte delle corrispondenti (giovani) scienze a fini applicativi umani, sono ancora in fase di sviluppo iniziale. Esse sfruttano ed applicano i metodi delle nanoscienze per ideare, produrre ed usare materiali, dispositivi e sistemi di dimensioni moleco-

lari dalle caratteristiche assolutamente nuove, perché i materiali nanostrutturati ($10 \div 100$ nm) differiscono molto dagli stessi materiali micro-macrostrutturati ($0.005 \div 0.1$ mm ed oltre). Infatti, in nanoscala, le proprietà della materia (magnetismo, conducibilità elettrica e termica, resistenza meccanica, proprietà ottiche, reattività chimica, ecc.) possono cambiare radicalmente a causa del rapporto superficie/volume che, in quelle dimensioni, aumenta. In altre parole, più un oggetto diventa piccolo più cresce il rapporto superficie/volume e ciò fa sì che i suoi atomi di superficie siano più reattivi di quelli di profondità. Nanoscienze e nanotecnologie rappresentano una rivoluzione radicale nella comprensione e nel controllo di fenomeni chimici, fisici e biologici e delle leggi che governano la materia sia inanimata che animata. Sono, e sempre più saranno, il motore trainante di una trasformazione tecnologica, culturale e sociale dalle ricadute largamente imprevedibili per radicalità e portata. Tra i padri storici di nanoscienze e nanotecnologie ci sono alcuni premi Nobel: Richard Feynman (1918-1988, Premio Nobel per la Fisica nel 1965), che teorizzò la miniaturizzazione per assemblaggio (*bottom-up*) invece che per riduzione (*top-down*); Eric Drexler (1955 - viv.) che individuò nel "computer molecolare" (10.000 elementi logici in 10^6 nm³) e nel "costruttore molecolare" (per il controllo posizionale e l'assemblaggio di precisione) i componenti base di ogni nanomacchina o assemblatore molecolare; Harold Kroto (1939 - viv.) e Richard Smal-

ley (1943 - 2005), Premi Nobel per la Chimica nel 1996, il primo scopritore, nelle bande di Fraunhofer del pulviscolo interstellare, ed il secondo produttore, in laboratorio, del buckminsterfullerene (o "buckyballs", macromolecole di 60 o più atomi di carbonio nel 3° stato allotropico) e dei nanotubi di carbonio ("impalcature" per la costruzione di nanomacchine). La nanomedicina (= nanobiotecnologie applicate alla salute dell'uomo) è un approccio multidisciplinare finalizzato ad applicazioni per il monitoraggio esauriente, la rigenerazione ed il miglioramento di tutti i sistemi biologici umani. Lavorando a livello molecolare, si avvale di dispositivi ingegnerizzati e nanostrutture che presto permetteranno di conseguire vantaggi medici oggi inimmaginabili. Alcuni esempi sono le applicazioni in farmacologia (farmaci più mirati alle patologie, più selettivi e meno tossici), in diagnostica (*Quantum dot* e *Bluegene*), in chirurgia e medicina rigenerativa (tessuti ed organi artificiali, protesi). La prospettiva è arrivare all'auto-assemblaggio di nanomacchine dotate di simultaneità di azioni coordinate: ciò costituirà un potenziale per usi ed applicazioni mediche oggi imprevedibili. La nanomedicina e, più in generale, le nanotecnologie sono risorse o rischi? Sono, e soprattutto saranno, ambedue le cose: ad una molteplicità di risorse potranno accompagnarsi rischi ambientali e molti problemi di bioetica causati da un riduzionismo estremo, dove cadranno distinzioni tra umano e meccanico, tra naturale ed artificiale, tra ciò che è animato e ciò che è inanimato. Non tutti

potranno goderne i benefici, mentre tutti saranno esposti ad eventuali rischi: i *nanorobot* potranno sfuggire al controllo e auto-replicarsi nel malato, nelle persone sane esposte e diffondere nell'ambiente? C'è già chi specula, evocando "nanoincubi", come il "*Grey goo scenario*" prospettato da Eric Drexler (1986) che, fantasticando sulla fine del mondo, prefigura robots autoreplicanti e fuori controllo, per dolo o a causa di una mutazione, che consumano tutta la materia vivente riproducendosi all'infinito (ecofagia). Va però detto che, in un rapporto del 29 luglio 2004, la Royal Society inglese ha liquidato questo scenario come impossibile (è nanofantascienza!). Comunque, è plausibile che i detentori di queste tecnologie avranno un potere quasi illimitato e ciò prefigura situazioni potenzialmente non meno pericolose di quelle create dalle armi di distruzione di massa. In conclusione, come è successo e succede per molte altre tecnologie avanzate, anche quelle "nano" non sono eticamente neutre e rappresentano l'espressione dei nostri valori più intimi. Permeando la nostra società, potranno far emergere valori ora non percepiti, condizionandoci nel bene come nel male, ed è impossibile che si affermino senza creare traumi nei singoli e nella società. Queste ed altre considerazioni devono farci riflettere su ciò che chiediamo e chiederemo alle nanotecnologie, nanomedicina compresa.

Domenico Barone

A Pietro Martino Ω

Il professor Pietro Martino ci ha lasciati. Aveva 62 anni. Era diventato, da anni, il punto di riferimento nello studio delle prevenzioni e delle terapie delle infezioni nei pazienti immunocompromessi. Il suo operare è stato sempre all'insegna dell'applicazione rigida delle metodologie della ricerca clinica, con una tensione costante alla ricerca del continuo miglioramento, del continuo approfondimento, dell'approccio migliore alla migliore terapia possibile. Per me, è stato una delle poche persone al mondo che potrei definire un Maestro, perché Uomo di grande cultura, di grande senso dell'umorismo, e, come ogni grande, di eccezionale rispetto nei confronti dei malati, dei colleghi, dell'Altro. Veniva da una grande famiglia messinese: il padre, Gaetano, era stato Rettore dell'Università di Messina, Ministro della Pubblica Istruzione

e poi Ministro degli Esteri, tra gli organizzatori ed i firmatari di quel Patto di Roma, da cui sarebbe sorta poi l'Europa. Il fratello, Antonio, è stato Ministro degli Esteri e Ministro della Difesa. E proprio quando il fratello era Ministro della Difesa, fu offerto a Pietro di entrare nella CUF, ma appena nominato si dimise per evitare ogni possibile sospetto di conflitto di interesse, anche solo politico, con il fratello. Io l'ho conosciuto nel 1986, quando abbiamo cominciato insieme uno studio sulla profilassi delle infezioni micotiche nei pazienti immunocompromessi. Lo avevo contattato per offrirgli di partecipare ad uno studio internazionale. Lui, dopo aver letto il protocollo, me lo distrusse, ed a ragione, giudicandolo poco interessante, e mi propose di fare uno studio molto più grande, molto più complesso ma di possibile

enorme impatto scientifico e, di conseguenza, anche commerciale. Conoscendo quanto le proposte che venivano dai centri avessero poche possibilità di essere approvate dall'internazionale, proposi timidamente questo nuovo protocollo. Dopo qualche resistenza fu invece approvato ed i risultati pubblicati su una rivista internazionale tra le più prestigiose. Ammirai la sua capacità di individuare e risolvere tutti i problemi logistici che ci potevano intralciare, e la sua capacità di coinvolgere i migliori ricercatori italiani, anche quelli che non gradivano cooperare tra loro. Da quel momento abbiamo collaborato in diverse altre sperimentazioni, sempre con lo stesso metodo, con lo stesso entusiasmo, la stessa apparente leggerezza, gli stessi brillanti risultati. Sapeva parlare ad ognuno in modo diverso, ma era sempre entu-

siasmante, convincente, e ti faceva sentire sempre al centro del suo interesse. Quasi ti trasportava in un suo mondo, ricco di citazioni e di cultura scientifica ed umanistica. Insomma, lo lasciavi sempre avendo il sorriso sulle labbra. Ti si allargava il cuore al telefono sentirti dire "Amico mio" con la sua contagiosa risata. Potevamo non sentirci per un bel po', ma poi appena lo chiamavo sembrava ci fossimo visti il giorno prima. E sapevo che in ogni caso, se occorreva, lui c'era.

Mi mancherà moltissimo, e mancherà a noi tutti la sua impareggiabile capacità di stare al mondo e di fare una ricerca originale e rigorosa.

Addio, Amico mio, che la terra ti sia lieve.

Gianni De Crescenzo

IN LIBRERIA: "MANUALE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA"

Mi fa piacere presentare a tutti i Soci il volume, di recente pubblicazione (Il pensiero Scientifico Editore), dal titolo: "Manuale di Sperimentazione Clinica - Dall'ideazione di una ricerca al trasferimento dei risultati" scritto da due nostri Colleghi il dr. Pierluigi Russo ed il dr. Michele Pitaro. Per la realizzazione del libro gli autori si sono avvalsi della collaborazione di prestigiosi co-autori quali: il dr. Domenico Lattarulo (Direttore della Farmacia Ospedaliera del Policlinico di Bari), il dr. Paolo Gerli (consulente per la proprietà intellettuale dello studio Notarbartolo & Gervasi), la dr.ssa Simonetta Astolfi (Local Drug Safety Officer & Medical Manager, Serono), la dr.ssa

Paola Costanza (Senior CRA, Serono), il dr. Filippo Rendina (Vice Presidente CPT), il dr. Stefano Tagliaferro (Amministratore Unico R. Bio Transfer). Il Manuale, di facile lettura, si presenta in forma non accademica e tratta, appropriatamente, tutti gli aspetti della sperimentazione clinica dei farmaci nel contesto delle più recenti acquisizioni internazionali e della specificità della situazione nazionale.



Lo stile agile e non privo di riferimenti storici, interessanti ed a volte poco noti, si rivolge, principalmente, ai giovani che intendano dedicarsi a questo settore sia operanti nel settore dell'Industria Farmaceutica che nel settore delle Istituzioni, ma si rivolge anche ai responsabili dei Reparti Ospedalieri ed Universitari (reparti di clinica e reparti di farmacia) come ai componenti dei Comitati Etici, od alle Autorità Competenti. Tale Manuale, che si avvale della prefazione del Prof. Giuseppe Nisticò, si colloca in uno spazio editoriale da molto tempo lasciato vuoto in Italia e può essere di stimolo per la pubblicazione di altri testi di approfondimento sulla stessa tematica. Un suggerimento

che si può fare agli autori è di inserire, in una eventuale prossima edizione, un dizionario ragionato con tutti i termini principali, magari riportando e traducendo anche le molte espressioni citate in inglese.

Disponibile nelle librerie scientifiche al costo di 35 €.

Francesco De Tomasi

Distribuisci la tua copia di SSFAoggi. Promuovi la SSFA tra i tuoi colleghi!



NOVITA' DALLA LETTERATURA

LE CRO SOTTO TIRO?

Sembra proprio di sì: il fuoco è stato aperto da un articolo di Miriam Schuchman comparso sul *New England Journal of Medicine* (2007;357, no.14; 1365-1368), provocatorio e fuorviante già nel titolo: *"Commercializing Clinical Trials – Risks and Benefits of the CRO Boom"*. Cosa vuol dire "commercializing clinical trials"? Vuol forse l'autrice insinuare che il ricorso alle CRO sia un'operazione a scopi puramente commerciali? Evidentemente ignora, o finge di ignorare, che il ricorso alle CRO per la conduzione delle sperimentazioni cliniche non è che un aspetto di quel fenomeno ormai generalizzato a tutte le attività industriali che è l'*outsourcing*, cioè il ricorso all'esternalizzazione di servizi ed attività nel quadro di una più razionale allocazione delle risorse umane ed economiche. Per restare nel campo della ricerca e dello sviluppo del farmaco, è ormai da lustri che gran parte della tossicologia regolatoria viene dalle aziende farmaceutiche affidata a strutture specializzate esterne, ma nessuno si è mai sognato di scrivere un articolo dal titolo *"Commercializing Toxicology"*. Anche nel campo della ricerca farmacologica, specie in settori avanzati quali le biotecnologie e la farmacogenomica, è frequente che le grandi aziende farmaceutiche facciano contratti o *partnership* con centri di ricerca di eccellenza pubblici e privati anziché gettare una quantità di tempo e di soldi nel tentativo di costruirseli in casa: leggeremo perciò tra breve un articolo intitolato *"Commercializing Pharmacology"*? Che il sistema della ricerca clinica a contratto fun-

zioni lo dimostrano d'altra parte le cifre che la stessa Schuchman fornisce: i ricavi delle CRO sono passati da 7 miliardi di dollari nel 2001 a 17,8 miliardi nel 2006 e, secondo il Thomson Center Watch, nel 2003 le CRO hanno esercitato un ruolo sostanziale nel 64% degli studi di fase I-III (con contratti per 7,6 miliardi di dollari) in confronto ad un 28% (contratti per 1,6 miliardi di dollari) nel 1993. Gli esempi che la Schuchman porta a sostegno di una presunta superficialità con cui le CRO conducono certi studi suscitano molte perplessità, come il caso di un Holiday Inn in Florida trasformato in centro per studi di fase I, mal gestito e fallito, cosa che non meraviglia leggendo che disponeva di ben 675 letti! Quanto all'episodio ormai famoso dello studio di fase I che la Te Genero aveva affidato alla Parexel e condotto al Nortwick Park Hospital di Londra, nel quale 6 volontari svilupparono gravi reazioni generalizzate e dovettero essere urgentemente ricoverati in una Unità di Cure Intensive, tutti sono d'accordo che si sia trattato di uno studio mal disegnato e che probabilmente necessitava di essere preceduto ancora da qualche approfondimento nell'animale, come d'altra parte avevano richiesto le autorità sanitarie tedesche per autorizzare lo studio in Germania. Inoltre, come mai i ricercatori della ditta promotrice, che si suppone conoscessero bene il prodotto, avevano approvato il protocollo e cosa facevano i componenti del Comitato Etico dell'ospedale dove lo studio è stato eseguito quando il protocollo è stato portato alla loro (dis)

attenzione? Casi di cattiva programmazione e conduzione di studi esistono sia nella ricerca accademica "spontanea" che in quella sponsorizzata da aziende farmaceutiche o gestita tramite CRO tuttavia, come sempre, non è onesto trarre da singoli casi conclusioni di carattere generale. L'articolista affronta anche l'aspetto del rapporto tra CRO ed organismi regolatori, in particolare la FDA, riportando il giudizio di Rachel Behrman, Direttrice dell'Office of Critical Path Programs della FDA, secondo la quale non è chiaro se le CRO debbano rispondere delle proprie attività verso la FDA in modo diretto o attraverso il Promotore, suggerendo implicitamente che se le CRO fossero direttamente responsabili verso l'autorità regolatoria forse le cose andrebbero meglio. La questione è assolutamente irrilevante: le norme di Buona Pratica Clinica e le recenti direttive che le hanno recepite dicono chiaramente che il Promotore può delegare ad altri *in toto* o in parte le proprie attività di ricerca clinica, restando tuttavia sempre responsabile della qualità dei dati e della osservanza delle procedure. Sta quindi a lui vigilare perché la CRO svolga correttamente i compiti affidati e d'altronde le autorità regolatorie hanno tutto il diritto di sottoporre ad ispezione anche le CRO, per cui non si vede dove sia il problema. E' anche comprensibile che siano le aziende a volere tenere in esclusiva i rapporti con l'autorità regolatoria, essendo depositarie di tutto il *know how* sui prodotti, essendo legalmente responsabili di ciò che avviene durante il loro sviluppo ed essendo la CRO

semplicemente una società che fornisce dei servizi. L'articolo riferisce addirittura due casi in cui le CRO avevano avvertito le ditte promotrici, Bayer ed Aventis, di problemi che le aziende hanno mancato di riferire alle autorità regolatorie, ma è evidente che in questi casi sono state proprio le aziende a venire meno al loro dovere, non le CRO! Secondo l'articolista, i due fattori chiave nel ricorso alle CRO sono rappresentati dai costi e dai tempi: le retribuzioni del personale delle CRO sarebbero inferiori a quelle dei dipendenti di aziende farmaceutiche con analoghe mansioni e tuttavia i tempi di esecuzione dei compiti affidati alle CRO risultano essere più brevi rispetto a quanto avviene nelle aziende farmaceutiche. Quanto al primo aspetto, è verosimile che mediamente un CRA o un PM in una CRO ricevano retribuzioni inferiori rispetto agli omologhi delle aziende farmaceutiche, anche se a mio parere il risparmio non è tanto sulle retribuzioni quanto sui benefits, i costi generali, le partecipazioni a eventi e congressi e le spese di rappresentanza, che nelle aziende incidono sensibilmente. E' anche possibile che le CRO assumano personale più giovane, con minore esperienza e da formare rapidamente, il che può essere all'origine del sostenuto turnover di personale che caratterizza le CRO e di cui le aziende sponsor più si lamentano. Va tuttavia ricordato che è ormai assodato che gli studi eseguiti da grandi CRO internazionali, le quali adottano standard retributivi ed organizzativi del tutto simili a quello delle aziende farmaceutiche, hanno oggi un costo

superiore a quello in cui incorrerebbero le aziende se eseguissero gli stessi studi con proprio personale: il vantaggio deriva comunque dal fatto che, una volta terminato lo studio o gli studi, l'azienda non si trova a dovere ancora sostenere costi fissi di personale. Discutibili appaiono anche le motivazioni addotte per spiegare come le CRO riescano ad osservare le scadenze previste: secondo l'articolista, le CRO spezzano l'esecuzione dello studio in tappe discrete, come il reperimento degli sperimentatori, l'arruolamento di un determinato numero di pazienti, la verifica delle CRF, dando quindi rilievo (*emphasizing*) al completamento di ogni tappa. Già, ma se il numero di pazienti non è stato raggiunto nel tempo previsto o qualche illustre sperimentatore non arruola nemmeno un paziente e le CRF sono carenti e costringono a visite supplementari, come si fa ad *emphasizing*? Ma poi, se questo è il segreto per tenere i tempi, perché anche le aziende farmaceutiche non seguono lo stesso sistema? La risposta viene data poche righe più sotto da due economisti: la trasformazione in *commodity* (*commodification*) dei progetti di ricerca sta cominciando ad uccidere la ricerca clinica e le CRO sono negrieri

sfruttatori (*sweatshops*) produttori di dati, dove tutti sono focalizzati sull'ottenimento del dato piuttosto che sull'insieme delle conoscenze necessarie per determinare se un farmaco debba essere ulteriormente sviluppato. Già, ma come si fa a prendere una decisione su come procedere nello sviluppo se non si dispone di dati attendibili? E' ovvio che la CRO sia più focalizzata sul tempestivo ottenimento dei dati del singolo studio e sulla loro qualità, anche perché a ciò sono legate le *milestone* dei pagamenti, mentre valutare globalmente le opportunità di sviluppo del farmaco spetta allo Sponsor, il quale dispone di tutte le informazioni e compie anche le proprie valutazioni di opportunità commerciale. Ovviamente, tutto dipenderà anche dal tipo di rapporto che lo Sponsor stabilisce con la CRO. Se si tratta di un rapporto di tipo occasionale, determinato esclusivamente dalla volontà dello Sponsor di non investire in risorse umane per la esecuzione di un singolo studio, è evidente che alla CRO non si chiederà di fornire un particolare contributo alle strategie di sviluppo del prodotto ma solo di eseguire bene e nei tempi stabiliti lo studio che le è affidato. Se si entra invece in un rapporto di tipo strategico,

continuativo per cui intere fasi dello sviluppo clinico del farmaco vengono affidate ad una CRO, rapporto che è oggi assai frequente a stabilirsi tra multinazionali e CRO internazionali di grandi dimensioni, è allora evidente che a queste ultime non si chiederà soltanto di eseguire bene gli studi, ma anche di mettere a disposizione competenze medicoscientifiche in grado di guidare lo sviluppo del farmaco in modo del tutto analogo a quanto avverrebbe nell'azienda farmaceutica. Starà allo Sponsor verificare se tali competenze sono presenti nella CRO. Si dimentica anche l'importante ruolo che le CRO svolgono nello sviluppo di prodotti da parte di piccole *discovery companies*, *start up companies* et similia, le quali quasi sempre non dispongono all'interno delle competenze medicoregolarie necessarie per avviare almeno le prime fasi dello sviluppo clinico di una nuova sostanza e che trovano proprio nelle CRO questo supporto. Nessuna menzione viene infine fatta nell'articolo di un altro aspetto che è esperienza comune per chi operi in una CRO. Nella scelta di questa da parte dell'azienda gioca ancora un ruolo troppo determinante il semplice fattore economico: troppo spesso non interessa

che una CRO possa fornire migliori garanzie perché dotata di personale con maggiore esperienza e preparazione, che possa quindi esercitare quel ruolo non di semplice produttore di dati da *sweatshop* ma di competente specialista nello sviluppo dei farmaci la cui carenza è proprio oggetto della critica dell'articolista: il fattore discriminante nella scelta sarà che una certa attività è quotata il 30% meno ed un'altra il 15% meno. In conclusione, da vecchio liberale e liberista, io ritengo che alla fine sia come sempre il mercato a dovere emettere le sentenze. Le aziende farmaceutiche non possono permettersi di buttare soldi in cambio di dati di scarsa qualità e ottenuti frettolosamente, perché questi debbono essere presentati alle autorità regolatorie per ottenere l'autorizzazione alla immissione in commercio. La metodologia degli studi è ormai scienza consolidata e la loro condotta è strettamente regolamentata da linee guida, da norme di GCP, da direttive e decreti, quindi o le cose si fanno bene o si esce dal mercato, altro che *sweatshops* e *commodifications*.

Luciano M. Fuccella



Primo corso SIAR-SIFO-SSFA

Il 18 e 19 ottobre 2007 si è tenuto a Roma il I Corso di aggiornamento "La sperimentazione clinica dei farmaci e dei dispositivi medici": tale iniziativa, promossa e voluta dalle tre società scientifiche voleva offrire un momento di approfondimento tecnico e scientifico. Le due giornate prevedevano quattro sessioni su Normativa, Aspetti Tecnici, Aree Speciali della Sperimentazione Clinica ed infine Vigilanza e Qualità. La prima sessione ha visto interventi dell'AlFA e delle 3 società scientifiche mentre l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica, gli Studi Osservazionali e gli Studi in Medicina Generale sono stati trattati durante la seconda sessione. La giornata successiva è stata dedicata agli studi di fase I ed agli studi sui Dispositivi Medici

con interventi, tra gli altri, del Ministero della Salute e dell'Istituto Mario Negri. La Vigilanza e la Verifica della Qualità nella conduzione degli studi clinici ha poi concluso i lavori. L'evento è stato un successo: abbiamo avuto 163 partecipanti di cui più del 30% (56) erano giovani al di sotto dei 35 anni. I soci SSFA erano soltanto 18: ci auguriamo che siano più numerosi la prossima volta.

Infatti l'auspicio è che questo corso diventi un appuntamento annuale, dove operatori della Ricerca ed Istituzioni possano incontrarsi e dibattere per una costruttiva collaborazione. Siamo lieti di darvi appuntamento ad ottobre 2008 per il II Corso sulla sperimentazione clinica dei farmaci e dei dispositivi medici. Arrivederci a Roma!

Marco Romano

L'ANGOLO DELLA POESIA**INTERNET**

Tempo alcuni anni fa al Consiglio della SSFA si portò un bel progetto: farsi un sito internet. Apprensioni, discussioni, e financo votazioni: alla fine detto fatto del problema il dado è tratto. Un bel sito si creò, anche il nome si trovò: tutti vollero iniziare le notizie a raccontare. Cari soci qui lo dico, visitate il nostro sito: in duecento già lo fanno ogni dì che porta l'anno. Papageno

**NUOVI SOCI**

Nelle riunioni del Consiglio di Novembre e Dicembre 2007 sono state accolte le domande di iscrizione alla SSFA di:

VALENTINA BIAVATI	BAYER SCHERING PHARMA – BAYER
MARIA CARNEMOLLA	studente Master
MANUELA COLOMBI	JANSSEN-CILAG
IRENE CORRADINO	SENDO-TECH
BARBARA DEL CARLO	KEDRION
ANDREA DE ROSA	AIRON TELEMATICA
LUCREZIA GALLI	BAYER SCHERING PHARMA – BAYER
MAURO GERMINARIO	CHILTERN
BARBARA GRASSI	GLAXOSMITHKLINE
CHIARA GUARNIERI	KEDRION
CRISTINA MACELLONI	DOPPEL FARMACEUTICI
LUIGI NARDACCHIONE	BRISTOL-MYERS SQUIBB
PIETRO QUERZOLA	Consulente
GIUSEPPINA RICCIO	Consulente
MATTEO SLAVIERO	BAYER SCHERING PHARMA – BAYER
GIANNI ZUCCARINI	FARMIGEA

6 - 7 MARZO 2008
 XI CONGRESSO NAZIONALE SSFA
SSFA E RICERCA FARMACEUTICA IN ITALIA

Perché non presenti un poster?

E' molto probabile che le tue attività possano interessare altri soci, e certamente il tuo contributo arricchirà i contenuti del Congresso. Ricorda poi che i 2 migliori poster vinceranno un premio: la partecipazione (iscrizione, volo e hotel) al Congresso ICPM2008 di Amsterdam.

Coraggio!

SSFAoggi accetta inserzioni pubblicitarie: ecco le tariffe.

Un terzo di pagina bianco e nero (pagina centrale) €. 250,00 Un terzo di pagina bianco e nero (ultima pagina) €. 300,00
 Offerta per lo stesso annuncio: su 3 numeri €. 700,00 nella pagina centrale - €. 800,00 ultima pagina
 su 6 numeri €. 1.250,00 nella pagina centrale - €. 1.500,00 ultima pagina
 Le inserzioni a colori costano il 50% in più. Le tariffe indicate sono al netto di IVA. Informazioni presso la Segreteria SSFA.

SSFA oggi, ti scrivo.....

Avete dubbi, domande, difficoltà sulle attività del vostro lavoro? Commenti sugli articoli pubblicati? Scriveteci, e la redazione identificherà il miglior esperto (anche al di fuori della SSFA) per la risposta più esauriente! Inviare il vostro messaggio a ssfaoggi@alice.it e diventerete i protagonisti di un dialogo con tutti i Soci. SSFAoggi è pubblicato e distribuito in 1000 copie.

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Francesco De Tomasi Vice-presidente: Anna Piccolboni Segretario: Margherita Mosconi Tesoriere: Marco Romano Consiglieri: Paola Antonini, Giuseppe Assogna, Domenico Criscuolo, Gianni De Crescenzo, Roberto Novellini, Giorgio Reggiardo, Elisabetta Riva
 Direttore Responsabile: Domenico Criscuolo Comitato editoriale: Domenico Criscuolo, Gianni De Crescenzo, Francesco De Tomasi, Luciano M. Fucella, Marco Romano
 Segreteria editoriale: Sabrina Lucioni Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi 32–20131 MILANO Tel. 02-29536444 Fax. 02-89058506 E-mail ssfaoggi@alice.it

SSFA oggi

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

Stampa:

MEDIA PRINT, Livorno

WWW.SSFA.IT