

NEGRI NEWS 122

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

RICERCA E SALUTE

Scenari per la ricerca farmaceutica

Nell'industria farmaceutica mondiale si va verso un dualismo fatto di pochi colossi e di molti piccoli centri di ricerca impegnati a sviluppare nuovi farmaci con cui farsi... comprare dai colossi. E l'Italia? Più fanalino di coda che mai (ma la stessa Europa non sta molto meglio di fronte a Stati Uniti e Giappone), il nostro Paese potrebbe ancora ritagliarsi un piccolo ruolo se puntasse sui centri di eccellenza e favorisse un'integrazione delle sue industrie farmaceutiche.

La ricerca nell'industria farmaceutica è considerevolmente cambiata in questi ultimi anni.

Disponiamo ormai di farmaci per quasi tutte le malattie acute, mentre abbiamo bisogno di farmaci più efficaci per tutte quelle malattie croniche, quali arteriosclerosi, demenze, insufficienza renale, che sono la conseguenza dell'aumentata vita media degli uomini. Le ricerche per trovare rimedi alle malattie croniche sono molto complesse perché richiedono tempi più lunghi nonché la messa a punto di nuovi modelli animali.

La risposta a queste nuove necessità è stata duplice: da un lato abbiamo assistito – e probabilmente siamo solo all'inizio – ad una serie di fusioni fra multinazionali; dall'altro lato sono sorte, soprattutto negli Stati Uniti, alcune centinaia di piccoli centri di ricerca. I "colossi" sono giustificati da molte ragioni, ma anche dalla necessità di avere fatturati sufficientemente grandi da permettere investimenti in diversi settori di ricerca. I "piccoli" trovano la loro ragion d'essere nel cercare di compiere i primi passi, con l'aiuto del venture capital, verso lo sviluppo di un nuovo farmaco nella speranza di farsi acquisire da un colosso.

Il moderno scenario della ricerca farmaceutica deve anche tener conto dell'importanza non solo delle scoperte, ma soprattutto dello sviluppo. È assai probabile che la maggior parte delle industrie farmaceutiche segua linee di ricerca molto simili; ciò che conta alla fine è perciò la capacità di arrivare per primo, o fra i primi, sul mercato. Per questo lo sviluppo assume caratteristiche organizzative e temporali di primaria importanza.

Nonostante i forti investimenti dell'industria farmaceutica non vi è dubbio che si stia creando un solco sempre più grande fra le linee di ricerca industriale ed i bisogni dei pazienti. Basti ricordare anche solo i problemi delle malattie rare e delle malattie tropicali per citare aree terapeutiche che non vengono coperte dalla ricerca industriale per il semplice fatto che sono "antieconomiche".

Se questo è lo scenario internazionale

possiamo vedere come si colloca il nostro Paese. Si può senz'altro affermare che il nostro ruolo, anche a livello europeo, è molto piccolo se non trascurabile nonostante l'Italia rappresenti il quinto mercato mondiale per il farmaco. Siamo fortemente debitori per quanto riguarda la bilancia commerciale, non abbiamo multinazionali di origine italiana, salvo un'industria in campo diagnostico, e siamo ancora lontani dall'aver quella rete di piccoli centri deputati alla discovery. La nostra ricerca biotecnologica, con alcune eccezioni, è ancora embrionale. La presenza di laboratori di ricerca di gruppi multinazionali è relativamente bassa considerando che esistono solo due localizzazioni di una sufficiente consistenza. Le ditte propriamente italiane non hanno saputo in passato investire in ricerca preferendo l'attività di marketing e oggi si trovano con l'acqua alla gola per il pericolo di non avere una massa critica sufficiente per sfruttare le eventuali scoperte della loro ricerca.

Fanalino di coda

La situazione rischia di peggiorare nel futuro – non solo per l'Italia ma per tutta l'Europa – considerando che Stati Uniti e Giappone hanno deciso di raddoppiare nei prossimi anni il loro già ricco budget per la ricerca biomedica, ritenendo che dopo i decenni della fisica, dell'energia atomica, dell'elettronica e dell'informatica, vi siano oggi le condizioni per un forte salto di qualità nella ricerca terapeutica. Il problema è tanto più importante considerando che la ricerca farmaceutica ha grandi ripercussioni su altre attività industriali quali la diagnostica, la cosmetica, le attrezzature scientifiche, la dietetica e l'alimentazione.

Se così stanno le cose dobbiamo concludere che per l'Italia il "treno" è ormai definitivamente perso? Non necessariamente. Anche perché sarebbe veramente grave se il nostro Paese decidesse di rinunciare ad un'area ad alto potere aggiunto e ad alta densità di occupazione. Si tratta quindi di vedere se Governo ed industrie, rendendosi conto dell'importan-

za strategica di questo settore che comprende anche una larga parte delle biotecnologie, intendono fare uno sforzo significativo per rimanere presenti nel campo della ricerca farmaceutica.

Alcune condizioni essenziali sono le seguenti:

1. Il Governo deve realizzare adeguati investimenti a favore della ricerca biomedica. È inutile ripetere le solite cose che tutti sanno: abbiamo pochi soldi e pochi ricercatori mentre non mancano le idee. Siamo al di sotto della media europea. Il tutto è aggravato dal fatto che non abbiamo neppure una struttura per coordinare e finanziare la ricerca poiché alla dissoluzione del CNR non sono seguite soluzioni alternative.

Centri di eccellenza e massa critica

2. Il modo attraverso cui realizzare gli investimenti è abbastanza semplice. Si devono identificare i centri di eccellenza attraverso l'analisi della qualità delle loro pubblicazioni per rafforzarli attraverso il finanziamento di progetti di ricerca ed attrezzature avanzate.

Presso questi centri va poi indirizzata la formazione dei giovani ricercatori, visto che è importante avere nuove generazioni per compensare l'elevata età media degli attuali ricercatori.

3. In ogni caso gli investimenti non vanno fatti a tappeto, ma dovrebbero essere orientati verso specifiche aree di ricerca che, seppure a livello non competitivo, rappresentino aree di interesse industriale, in particolare farmaceutico.

4. Uno sforzo analogo dovrebbe essere compiuto da parte delle industrie farmaceutiche italiane. Il primo obiettivo possibile, anche se purtroppo poco probabile, dovrebbe essere quello di fondersi in una sola struttura: quattro o cinque industrie italiane potrebbero, se unite, rappresentare un minimo di massa critica per sperare di avere una portata internazionale. Se ciò avvenisse, magari con l'aiuto di incentivi fiscali, si avrebbe la possibilità di sviluppare una ricerca competitiva, soprattutto se appoggiata a quei centri di eccellenza rafforzati dall'intervento governativo.

Se il punto 4 si realizzasse, le iniziative governative avrebbero pur sempre la possibilità di attirare in Italia laboratori di ricerca delle multinazionali. A differenza di altri settori, per la ricerca sono certamente importanti gli incentivi finanziari o fiscali quanto l'eccellenza di ricercatori e dei centri di ricerca.

È tempo che Governo ed industrie si occupino della ricerca scientifica, il vero propulsore dell'innovazione, senza la quale non esistono prodotti di tecnologia avanzata ad alto valore aggiunto quali sono per l'appunto i farmaci.

SILVIO GARATTINI

Dieta mediterranea e cancro: prospettive di cura

I nostri comportamenti alimentari possono influenzare l'insorgenza dei tumori in percentuali stimabili, a seconda dei diversi organi, tra il 20% e il 50%. I danni del fumo, i rischi del consumo smodato di alcool, le minacce dell'obesità. Le ricerche hanno messo in luce i pericoli connessi a certe abitudini alimentari e il ruolo protettivo di frutta, verdura e in genere della cosiddetta "dieta mediterranea" che fa un largo uso dell'olio d'oliva. Informare per prevenire.

Un effetto protettivo della dieta mediterranea sul rischio di diverse malattie era stato suggerito dall'osservazione di una ridotta mortalità per malattie cardiovascolari nei Paesi di quest'area geografica. Successivamente, tale osservazione è stata estesa a diversi tumori comuni, tra cui quelli dell'intestino, del pancreas, della mammella e della prostata.

La comprensione e la quantificazione del ruolo della dieta mediterranea, e ancor più l'identificazione degli specifici componenti che possono essere responsabili della bassa incidenza e mortalità registrate per diversi tumori comuni in questi Paesi, rimangono però problemi ancora, almeno in parte, aperti. (1)

È importante in ogni caso focalizzare non solo la ricerca epidemiologica ma anche gli interventi di prevenzione verso una migliore comprensione e quantificazione del ruolo di ciascun specifico componente della dieta mediterranea sul rischio di cancro, con lo scopo ultimo di aprire prospettive di intervento attraverso l'industria alimentare, oltre che di informazione e prevenzione a livello di sanità pubblica.

ALFREDO LEONARDI FELLOWSHIPS

In memoria di Alfredo Leonardi, l'indimenticabile Segretario Generale dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", con i fondi messi a disposizione dalla Gustavus and Louise Pfeiffer Foundation e da molti amici, sono state bandite 2 borse di studio di 20 milioni ciascuna più eventuali 5 milioni per spese di trasporto, per ricercatori laureati in discipline biomediche che vogliono partecipare a progetti di ricerca sperimentali o clinici in nefrologia, ematologia, immunologia, sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

Sono in corso di selezione le domande presentate da laureati/e in chimica, chimica e tecnologia farmaceutiche, farmacia, medicina, scienze biologiche, veterinaria e discipline affini, dotati delle seguenti caratteristiche:

- età non superiore ai 32 anni;
- almeno tre anni di esperienza nel campo della ricerca biomedica;
- almeno una pubblicazione scientifica su una rivista internazionale con un fattore di impatto superiore a 3;
- disponibilità a svolgere la propria attività in una delle tre sedi dell'Istituto "Mario Negri": Milano, Bergamo, S. Maria Imbaro (Chieti).

Verdura e frutta proteggono

Numerosi studi epidemiologici indicano che una dieta ricca in frutta e vegetali e povera in grassi (soprattutto animali) è associata a un ridotto rischio di diverse patologie importanti, come malattie cardiovascolari, metaboliche e digerenti, ma anche tumori.

Elevati consumi di frutta e verdura sono associati a rischi ridotti per la grande maggioranza dei tipi di tumore, a dispetto di una grande variabilità nei fattori di rischio e nei meccanismi di cancerogenesi delle diverse sedi.

Ricche in numerose vitamine, fibre e altri inibitori della cancerogenesi quali flavonoidi e isoflavoni, la frutta e la verdura sono in grado di svolgere molteplici azioni.

Una carenza di frutta e verdura, anche molto minore di quella che può produrre carenze vitaminiche clinicamente evidenti, comporta una riduzione nella disponibilità, nell'organismo, di sostanze che:

- 1) permettono la neutralizzazione di cancerogeni;
- 2) diluiscono la formazione di cancerogeni;
- 3) riducono la capacità di cellule trasformate di proliferare;
- 4) agiscono come anti-ossidanti.

Nella maggior parte degli studi epidemiologici i più forti consumatori di frutta e verdura sembrano avere un rischio circa dimezzato dei principali tumori epiteliali rispetto ai soggetti che ne consumavano quantitativi inferiori, come peraltro confermato da una serie di studi condotti in Nord Italia su numerosi tumori comuni.

Il consumo di verdura risultava protettivo sul rischio di numerosi tumori epiteliali, e in particolare di quelli dell'apparato digerente, respiratorio e urinario, ma anche della mammella e dell'apparato genitale femminile, con una protezione che andava dal 30 al 60% per il livello più alto di consumo rispetto al più basso. Non vi era invece protezione per i tumori degli organi linfatici ed emopoietici, come le leucemie e linfomi.

D'altra parte, un frequente consumo di frutta e verdura può implicare un minor consumo di grassi, proteine e anche di calorie totali, che possono essere correlate al rischio di alcuni tumori, come quelli di intestino o mammella.

La cosiddetta "dieta mediterranea", inoltre, non soltanto è particolarmente ricca di alcuni tipi di frutta e verdura, ma tende anche ad avere delle specifiche caratteristiche per il tipo di grassi usati. Burro e altri grassi animali, infatti, sono scarsi, mentre è più frequente l'utilizzo di olio di oliva.

Inoltre, un frequente consumo di frutta e verdura può rappresentare anche un indicatore di una più sana attitudine verso la dieta e altre più generali abitudini di vita. Questa e altre incertezze a livello di interpretazione biologica non impediscono in ogni caso di trarre delle indicazioni su come modificare la nostra dieta in senso favorevole sul rischio di cancro, oltre che di diverse altre patologie croniche. Ciò è tanto più rilevante a livello di sanità pubblica se si considera che, nella nostra popolazione, una dieta ricca in frutta e verdura potrebbe ridurre dal 20 al 30% la frequenza di molti tumori comuni. Per i tumori delle alte vie digerenti e respiratorie questa proporzione sale a oltre l'80% se accompagnata all'abolizione del tabacco e alla riduzione del consumo di alcool.

I danni del consumo di grassi

Il consumo di grassi, e in particolare di grassi saturi di origine animale, è associato a un elevato rischio di infarto miocardico acuto e altre malattie cardiovascolari. Meno definita è l'associazione tra la quantità e la composizione dei grassi e il rischio di cancro.

Una forte correlazione tra consumo di grassi e incidenza e mortalità per diversi tumori comuni – tra cui quelli del grosso intestino, della mammella, dell'utero, dell'ovaio e della prostata – era originariamente emersa da studi che confrontano diverse popolazioni.

Analoghe correlazioni sono state osservate anche tra le diverse regioni italiane: ad esempio, cibi ricchi di grassi animali erano positivamente correlati con la mortalità per tumore della mammella o del grosso intestino, anche dopo aver tenuto conto nell'analisi statistica dell'effetto di altri fattori di rischio.

Un'analisi delle differenze geografiche nella mortalità per tumori della mammella e del colon-retto suggerisce come non soltanto la quantità, ma anche il tipo di grassi nella dieta possano essere rilevanti.

Nelle regioni del Nord, infatti, dove i tumori della mammella e del colon-retto sono più frequenti, vengono comunemente utilizzati per condimento burro e altri grassi animali, mentre nelle regioni meridionali l'olio d'oliva viene utilizzato più frequentemente.

Rischio di cancro

Per ciò che concerne il tumore del colon-retto, una dieta ricca di grassi potrebbe aumentare il rischio attraverso un'elevata sintesi e secrezione di colesterolo e acidi biliari che, a loro volta, sono convertiti dai batteri intestinali in acidi e sali biliari secondari, potenziali promotori del processo di carcinogenesi.

La maggior parte degli studi riportano un rischio relativo elevato dal 50 al 100% nei soggetti con un più elevato consumo di grassi saturi.

Per ciò che concerne i tumori della mammella, in uno studio epidemiologico italiano di ampia dimensione non vi era relazione con il consumo di grassi globale, ma i grassi monoinsaturi (principalmente

l'olio di oliva) erano risultati, seppur moderatamente, protettivi, mentre i grassi saturi erano associati a un aumento di rischio.

I dati epidemiologici italiani sono di particolare interesse per le notevoli variazioni nella quantità e nel tipo di grassi utilizzati nella nostra dieta, come in quella di altre popolazioni mediterranee.

Al di là dell'indicazione generale che ulteriore ricerca è utile su questo argomento, questi dati aprono, in ogni caso, interessanti prospettive di intervento a livello sia di prevenzione individuale (scelta dei condimenti) che industriale (utilizzo di grassi mono - o poli-insaturi piuttosto che saturi nelle industrie alimentari).

L'alcool: benefici e rischi

Il consumo di bevande alcoliche è tradizionalmente elevato nei Paesi mediterranei, soprattutto in Italia e in Francia.

È probabile che un moderato consumo di alcool protegga contro l'infarto miocardico e le altre malattie ischemiche di cuore, e che questo possa, almeno in parte, spiegare l'incidenza e la mortalità relativamente basse per le malattie cardiovascolari nei Paesi mediterranei. Tuttavia, l'interpretazione di questa protezione in termini biologici rimane controversa.

A livello di sanità pubblica, l'alcool ha comunque importanti implicazioni sul rischio di cirrosi epatica e di alcuni tumori, la cui incidenza e mortalità sono estremamente elevate in Italia settentrionale, Francia e Spagna.

Infatti, sebbene l'etanolo non sia cancerogeno in quanto tale in sperimentazioni animali, vi è una chiara evidenza epidemiologica che il consumo di bevande alcoliche aumenti il rischio dei tumori della cavità orale e della faringe, dell'esofago e della laringe.

I rischi sono essenzialmente dovuti alla quantità totale di alcool, e sono quindi associati al tipo di bevanda alcolica più frequentemente consumata (e in generale la più economica) in ciascuna popolazione.

L'associazione tra consumo di alcool e neoplasie del tratto digerente e respiratorio superiore è aumentata dal fumo, con un effetto di interazione moltiplicativa di ciascuno dei due fattori sul rischio dell'altro. In realtà, in assenza di alcool e tabacco, il rischio di tutti i tumori delle prime vie aeree e respiratorie sarebbe estremamente basso nei Paesi sviluppati.

Inoltre, l'alcool è fortemente implicato nella mortalità per cirrosi epatica e incidenti e violenze. Di conseguenza, si è stimato che le morti globali attribuibili ad alcool siano circa 25.000 all'anno in Italia (corrispondenti a quasi il 5% della totalità delle morti), e oltre 50.000 in Francia (circa il 10% delle morti).

Oltre che a queste patologie chiaramente associate all'alcool, il consumo di bevande alcoliche è stato implicato nell'insorgenza del tumore dell'intestino in entrambi i sessi, e del cancro della mammella nelle donne.

Sebbene queste associazioni siano modeste, e quindi ancora aperte a discussione, trattandosi dei due tumori più comuni nei Paesi sviluppati dopo quello del polmone, anche un modesto rischio associato al consumo di alcool può avere

implicazioni rilevanti a livello di sanità pubblica.

Di conseguenza, il consumo di alcool non deve superare i 30 grammi di etanolo per giorno – corrispondenti a circa due bicchieri di vino, birra, o superalcolici, pasti inclusi – e può essere inferiore per le donne.

Il ruolo della dieta

Vi sono numerose evidenze, anche se in parte indirette, che la dieta sia, nel suo complesso, responsabile di una frazione considerevole di tumori umani, sia in Italia che in molti altri Paesi sviluppati.

Tale frazione è oggi stimabile tra il 20 e il 50%. La dieta gioca un ruolo particolarmente importante nei tumori del tratto digerente, ma anche di altri organi quali la laringe e il polmone, la mammella, i genitali femminili o la prostata.

I dati epidemiologici, inoltre, sono stati in grado di identificare tutta una serie di profili dietetici favorevoli – o sfavorevoli – all'insorgenza di molti tumori comuni, e quindi in grado di fornire indicazioni per ridurre considerevolmente il rischio individuale di sviluppare una neoplasia.

L'obesità è, in particolare, un fattore di rischio ben definito per i tumori della mammella in post-menopausa, dell'endometrio (corpo dell'utero) e della colecisti. Poiché è stato stimato che il 39% degli uomini ed il 25% delle donne italiane è sovrappeso, ed oltre il 6% in entrambi i sessi è chiaramente obeso, riducendo sovrappeso e obesità ogni anno in Italia potrebbero venire evitate diverse migliaia di morti per tumori.

Agire su questo fattore di rischio, avrebbe, inoltre, ripercussioni favorevoli anche su altre patologie, in particolare il diabete, le malattie digerenti e cardiovascolari.

Anche al di là dell'obesità è oggi possibile fornire un quadro chiaro di una dieta a basso rischio di cancro, basata sulle indicazioni di scegliere una dieta ricca di frutta e vegetali freschi, oltre che limitare il consumo di grassi e in particolare di grassi saturi e alcool, e propendere per l'uso di olio di oliva.

Consigli per la spesa

Tale intervento va rivolto alla definizione di campagne di informazione e di prevenzione a livello individuale, ma anche a livello di disponibilità di alimenti, di composizione dei cibi, di accesso e definizione dei prezzi dei diversi tipi di cibi e alimenti.

La stessa composizione degli alimenti andrebbe meglio specificata sulla confezione, e la pubblicità o promozione dei prodotti non dovrebbe poter prescindere da informazioni corrette sulla composizione degli alimenti stessi, e delle relative implicazioni sul rischio di patologie.

È utile concludere ribadendo che ulteriore ricerca è auspicabile sull'argomento, pur se resta difficile, attraverso gli strumenti offerti dall'epidemiologia, studiare a fondo i numerosi e complessi aspetti della dieta. Ciò in nessun modo, tuttavia, deve ostacolare l'intervento su fattori dietetici e nutrizionali per i quali vi sia già convincente evidenza di effetti favorevoli.

CARLO LA VECCHIA

*Laboratorio di Epidemiologia Generale,
Istituto Mario Negri, Milano*

BIBLIOGRAFIA

1. La Vecchia C. "Nutrizione e Tumori. Implicazioni di Prevenzione e Prospettive di Ricerca". Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1997.

MARIO NEGRI INSTITUTE ALUMNI ASSOCIATION

PREMIO DI LAUREA

La Mario Negri Institute Alumni Association (MNIAA) assegnerà due premi di L. 2.000.000 cadauno alla migliore tesi sperimentale svolta su uno dei seguenti argomenti:

- 1. Malattie Rare del bambino**
- 2. Validità terapeutica di prodotti di origine naturale**

La tesi deve essere stata discussa nell'anno 1998 o entro la sessione estiva dell'anno 1999.

Le tesi dovranno essere presentate **entro il 15 Settembre 1999** (farà fede il timbro postale) alla Segreteria dell'Associazione al seguente indirizzo:

Mario Negri Institute Alumni Association
Via Eritrea, 62 - 20157 Milano

Le tesi saranno valutate a giudizio insindacabile della Commissione Esaminatrice.

Per ulteriori informazioni:

– consultare il sito Internet:

<http://www.irfmn.mnegri.it/info/it/alumni.htm>

– telefonare al numero: **02/39014507**

Più informazione sui farmaci per i bambini

Oggi non si hanno specifiche indicazioni sulle modalità d'uso di molti farmaci nei bambini. Anche perché l'iter per la registrazione dei prodotti segue "logiche" e procedure sue, tra le quali non spicca una specifica attenzione ai comportamenti farmacologici nel caso di somministrazione in età pediatrica. Al di là della prescrizione quando ritenuta necessaria, i medici devono perciò contribuire allo sviluppo delle informazioni su questi farmaci. L'Europa cambia le regole.

Lo scopo della registrazione dei farmaci è quello di controllare la produzione, la distribuzione e la promozione dei prodotti farmaceutici. Per adempiere a queste funzioni la documentazione relativa a ciascun farmaco viene esaminata dagli enti regolatori per valutare l'efficacia, la sicurezza e la qualità.

Le industrie farmaceutiche, quando richiedono la licenza per un particolare farmaco, devono specificare le indicazioni, la dose, la via di somministrazione, e la fascia di età dei pazienti dai quali il prodotto verrà utilizzato. Le autorità regolatorie, d'altro canto, richiedono alle case produttrici di promuovere il farmaco solo per le indicazioni per le quali ha ricevuto l'approvazione; inoltre tutta l'attività promozionale deve essere basata esclusivamente sulle informazioni approvate per l'inclusione nel foglietto illustrativo e nella scheda tecnica del farmaco.

Le prescrizioni per i bambini

Molti nuovi farmaci e la maggior parte delle molecole da tempo in commercio non sono registrati per l'uso in età pediatrica. In molti casi, infatti, le case farmaceutiche non richiedono la licenza d'uso dei loro prodotti nei bambini sia per la mancanza di incentivi finanziari, sia per le difficoltà pratiche nell'organizzare studi clinici controllati nella popolazione pediatrica. In Italia, ad esempio, di 9.741 prodotti farmaceutici presenti sul mercato nel periodo 96-97, 205 (2,1%) erano registrati per l'uso in età pediatrica e solo per 134 prodotti erano state condotte sperimentazioni cliniche controllate nei bambini.

L'attuale legislazione italiana ed europea consente comunque ai medici di prescrivere ai bambini farmaci non registrati per l'uso nella popolazione pediatrica, o per indicazioni diverse da quelle riportate nella licenza (il cosiddetto uso *off label*). I termini della licenza, infatti, non precludono al medico di avvalersi del miglior trattamento nell'interesse del paziente; tantomeno lo rendono imputabile di non aver aderito alle restrizioni d'uso riportate nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo. Al contrario, il prescrittore può essere accusato di negligenza se nega al paziente un farmaco potenzialmente utile solo in base al fatto che l'indicazione non era inclusa nei termini della licenza. La scelta di usare nei bambini farmaci non registrati per la popolazione pediatrica deve essere basata su ragionevoli evidenze scientifiche e deve essere fatta

con la consapevolezza che la mancata approvazione si basa sul fatto che gli enti regolatori non hanno ricevuto una richiesta specifica dalla ditta produttrice o dati sufficienti sulla sicurezza e l'efficacia del farmaco.

In tale contesto molti farmaci vengono prescritti ai bambini senza specifiche conoscenze circa il dosaggio ottimale, le caratteristiche cinetiche-dinamiche e le potenziali reazioni avverse. L'assenza di queste informazioni limita le possibilità di prescrivere il farmaco in modo da massimizzare l'efficacia e ridurre il rischio di insorgenza di effetti collaterali. Gli studi condotti negli adulti non possono infatti predire in maniera adeguata la farmacocinetica, la farmacodinamica o le proprietà tossiche dei farmaci nei bambini. Modificazioni sostanziali del profilo farmacocinetico e farmacodinamico si verificano per singoli farmaci durante uno specifico periodo dello sviluppo. Di conseguenza nelle singole fasce di età esistono per i diversi farmaci specifici *break point* farmacocinetici e farmacodinamici che producono delle situazioni farmacologiche (e quindi terapeutiche) diverse da quelle dell'adulto.

Un aspetto controverso è se l'uso non approvato di un farmaco disponibile in commercio debba essere inteso come una forma di sperimentazione clinica che richiede uno speciale consenso. Ciò riflette la confusione che esiste tra cosa costituisce una ricerca clinica e la dinamica ed il significato del processo di registrazione dei farmaci.

L'attività regolatoria riguarda le industrie produttrici dei farmaci e non i singoli medici. Ciò che stabilisce cosa sia una sperimentazione clinica è innanzitutto lo scopo per il quale il farmaco viene somministrato, cioè se è interamente (o parzialmente) nell'interesse di altre persone, o se è invece diretto esclusivamente ai bisogni di salute del singolo paziente. La somministrazione di un farmaco secondo una modalità non approvata dagli enti regolatori non costituisce necessariamente ricerca e non richiede un consenso specifico se dato solo nell'esclusivo interesse del paziente.

Benvenuta Europa

Il medico che sceglie di prescrivere nei bambini un farmaco potenzialmente utile, ma con relativa scarsa documentazione del suo profilo di beneficio/rischio, ha tuttavia la responsabilità pubblica e professionale di contribuire allo sviluppo delle

informazioni sul farmaco per il beneficio degli altri pazienti. I medici vanno quindi incoraggiati a riferire della loro esperienza relativa all'uso *off-label* dei farmaci nei bambini. Ciò soprattutto al fine di promuovere studi formali che possono fornire utili informazioni circa l'uso razionale dei farmaci (anche) nei bambini.

Questa situazione, chiaramente svantaggiosa per i bambini, potrà essere migliorata dal nuovo sistema europeo per la registrazione dei farmaci coordinato dalla *European Medicines Evaluation Agency* (EMA). Infatti, gli obiettivi dell'EMA sono di permettere ai pazienti un rapido accesso a molecole innovative, di facilitare il libero movimento dei prodotti farmaceutici nella Comunità Europea e di garantire una rigorosa valutazione scientifica dei nuovi farmaci. Come fatto dalla *Food and Drug Administration* americana dopo aver constatato che l'80% dei farmaci registrati negli USA nel corso degli ultimi 30 anni non avevano indicazione d'uso per l'età pediatrica, potranno essere emanate specifiche direttive per la registrazione dei farmaci di possibile utilizzo nei bambini che prevedano sia una adeguata documentazione di efficacia e la commercializzazione di apposite formulazioni, per garantire bioequivalenza ed accurato dosaggio pediatrico.

Sostanziali progressi nel ridurre l'esclusione della popolazione pediatrica dalle indicazioni d'uso di molti farmaci innovativi non possono quindi prescindere da un riordino legislativo, da una riorganizzazione dei servizi predisposti alla registrazione dei farmaci, e dalla collaborazione tra le autorità regolatorie, le industrie farmaceutiche, i ricercatori clinici e i diretti responsabili della salute del bambino (farmacisti, infermieri, pediatri e genitori).

**MAURIZIO BONATI
PIERO IMPICCIATORE**

*Laboratorio per la Salute Materno-Infantile,
Istituto Mario Negri, Milano*

NEGRI NEWS

Direttore Responsabile
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri - Ente Morale
via Eritrea 62 - 20157 Milano
Tel. 02.39014.1 - Telex 331268 NEGRI I
Fax 02.354.6277

Fotocomposizione e Stampa:
Stamperia Stefanoni Bergamo
Iscritto nel registro del Tribunale di Milano
al N. 117 in data 28 marzo 1981
Tiratura 34.000 copie
Finito di stampare nel marzo 1999

Per garantire la privacy. In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 art. 10 sulla tutela dei dati personali, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" garantisce tutti i suoi lettori che i più assoluti criteri di riservatezza verranno mantenuti sui dati personali forniti da ognuno. A tal fine si fa presente che le finalità dell'Istituto Mario Negri sono relative solo alla spedizione del "Negri News". Con riferimento all'art. 13 della legge n. 675/96, le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o anche cancellazioni dovranno essere indirizzate a:
Segreteria Generale - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Via Eritrea 62 - 20157 Milano

Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.

