

**Università di Verona
Progetto Tandem 2019-2020**

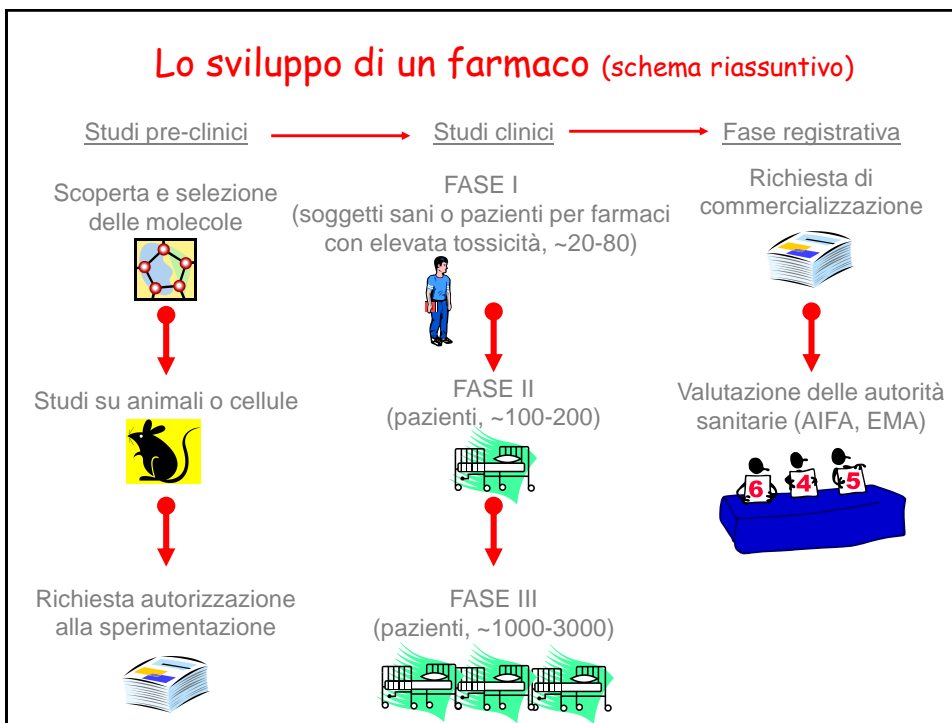
**Come arrivano i farmaci in
farmacia?**

**Quali danni possono
provocare i farmaci?**

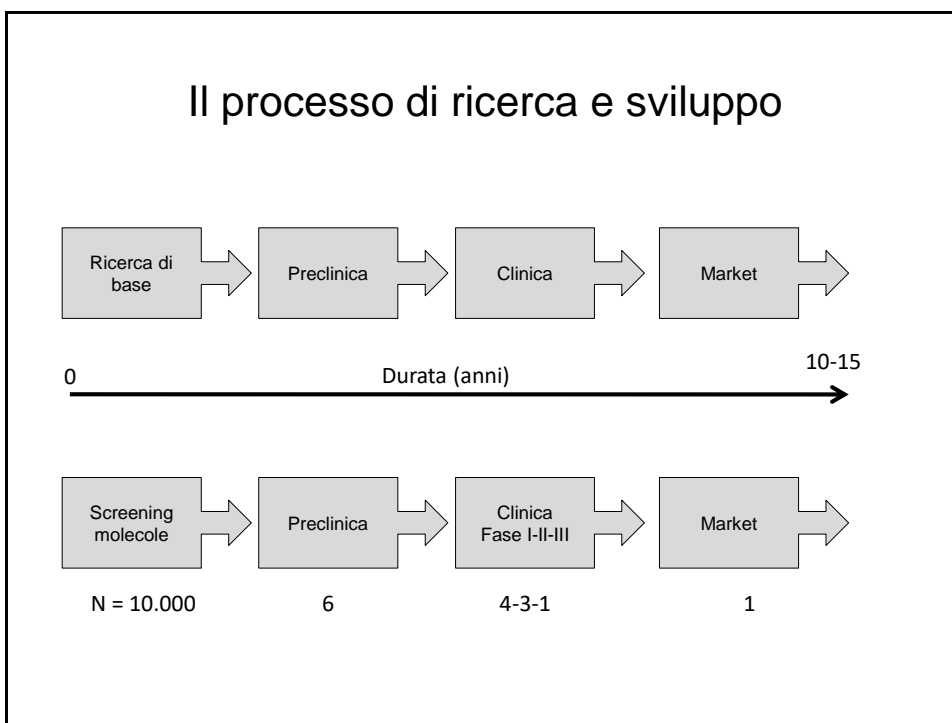
1

Come si sviluppano oggi i farmaci?

2



3

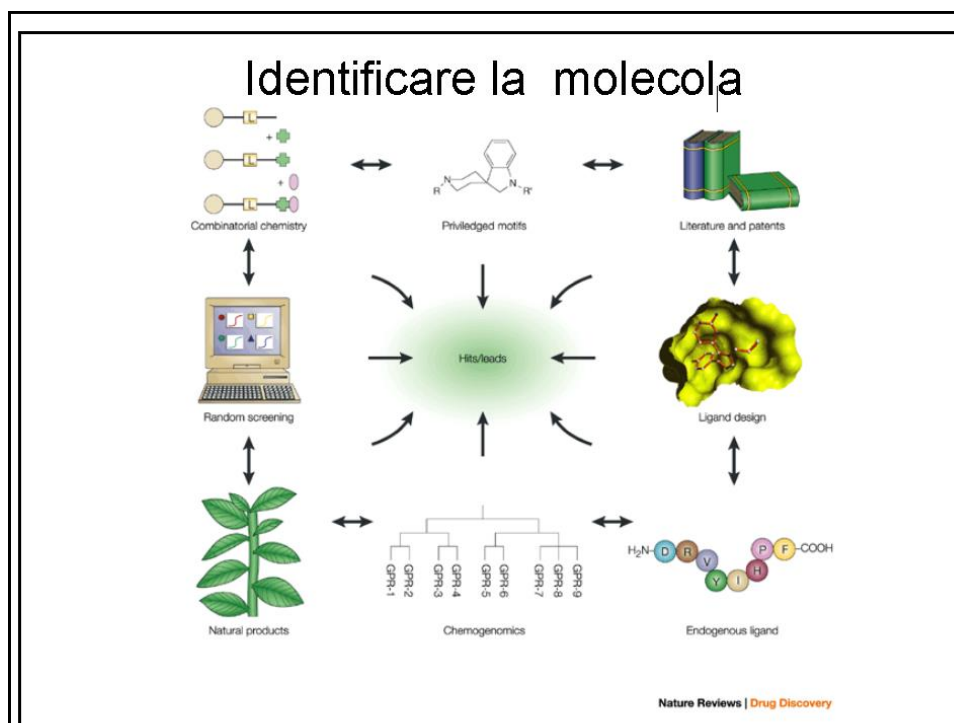


4

1. Scoperta e selezione delle molecole

- Modificazione di composti noti per agire su bersagli selezionati
- Sintesi di estratti di piante
- Manipolazione biologica
- Screening di grandi quantità di composti chimici e naturali cercando una certa attività

5



6

2. Studi preclinici

- Stabilire la sicurezza, studiare l'attività biologica, e il dosaggio terapeutico
- In vivo modelli animali
- In vitro modelli fisiopatologici
- Occorrono circa 3-4 anni per sviluppare questa fase

7

3. Gli studi clinici: fase I



- Obiettivi: valutare la tollerabilità del nuovo composto e determinare le dosi (singole - ripetute) accettabili (quantità di farmaco somministrabile in assenza di eventi avversi non tollerabili)
- Studi di dose escalation e dose ranging
- Circa 40-80 volontari sani (pazienti in caso di farmaci ad alta tossicità)
- Valutazioni: tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica

8

3. Gli studi clinici: fase II



- Obiettivi: dimostrare efficacia e tollerabilità ed identificare la posologia ottimale (dose, via di somministrazione, formulazione)
- Trial clinici controllati su pazienti strettamente monitorizzati, con possibile utilizzo di placebo
- Circa 200-300 pazienti in centri ospedalieri specializzati o accademici

9

3. Gli studi clinici: fase III



- Obiettivi: fornire prova di efficacia e tollerabilità del farmaco alle Autorità regolatorie; fornire informazioni sulle modalità di impiego ottimale del farmaco
- Trial clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco, con confronto attivo
- Trial clinici di grandi dimensioni, multicentrici, che coinvolgono da diverse centinaia a migliaia di pazienti
- **COMMERCIALIZZAZIONE DEL FARMACO**

10

3. Gli studi clinici dopo commercializzazione: fase IV



- Obiettivi: farmaco-vigilanza **dopo la commercializzazione** del farmaco attraverso la segnalazione di eventi avversi.
- Trial clinici randomizzati orientati alla sicurezza

11

L'obiettivo generale degli studi clinici è quello di stabilire il rapporto beneficio/rischio di un farmaco



12

Il metodo scientifico nella ricerca clinica: una storia antica

I PRIMI "STUDI CLINICI CONTROLLATI"

In un testo di medicina del XVI sec si legge una delle più antiche esperienze farmacologiche fatte sull'uomo. Nell'antico Egitto a due condannati a morte fu donato da una donna un cedro, lo mangiarono e le morsicature degli aspidi non furono mortali. Saputa la cosa il re il giorno dopo diede del cedro ad uno dei due e non all'altro e li fece accompagnare nello stesso luogo. "quello che non aveva gustato cedro restò morto e quello che si aveva mangiato uscì vivo".

Nel 1747 James Lind, un chirurgo navale scozzese, imbarcato sulla Salisbury sceglie tra l'equipaggio, tutto affetto da scorbuto, 12 marinai scegliendo in modo casuale a quali coppie dare 6 trattamenti diversi per la malattia. I due marinai che ricevettero aranci e limoni guarirono più velocemente degli altri. Dopo 50 anni la Marina britannica si convinse a imbarcare sulle navi scorte di agrumi per i marinai. Dopo 200 anni il metodo di Lind venne «riscoperto».

13



Brompton Hospital (Londra)

1948: il primo studio clinico randomizzato (da un editoriale del BMJ del 1998)

Studio sull'efficacia della streptomina in 107 pazienti con tubercolosi polmonare, 55 trattati con streptomina e riposo a letto (Gruppo S) e 52 solo con il riposo a letto (Gruppo C).

Caratteristiche dello studio:

Tubercolosi polmonare acuta progressiva bilaterale
Età compresa fra 15 e 25 anni (in seguito 30)
Randomizzazione nell'assegnazione ai gruppi
Analisi **in cieco dei risultati dopo 6 mesi con Rx torace**

Risultati: morirono 4 su 55 pazienti del gruppo S e 14 su 52 pazienti del gruppo C. Risultato statisticamente significativo.

14

1950: il primo studio clinico con placebo

- ❖ Sull'effetto degli antistaminici.
- ❖ Ai pazienti venne chiesto di valutare il proprio stato di miglioramento.



by E. Stragliotto, Master FV 2016, Verona

15

L'importanza del metodo

Fino agli anni 30 → Trial non controllati

Anni 30-50 → Trial controllati non randomizzati

Anni 50-80 → Trial controllati randomizzati

Anni 80 → Mega trial, review sistematiche, meta-analisi

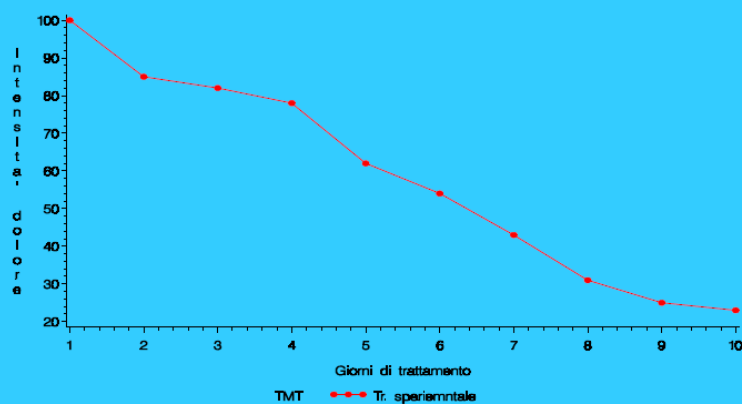
16

REGOLE FONDAMENTALI per una corretta SPERIMENTAZIONE CLINICA controllata

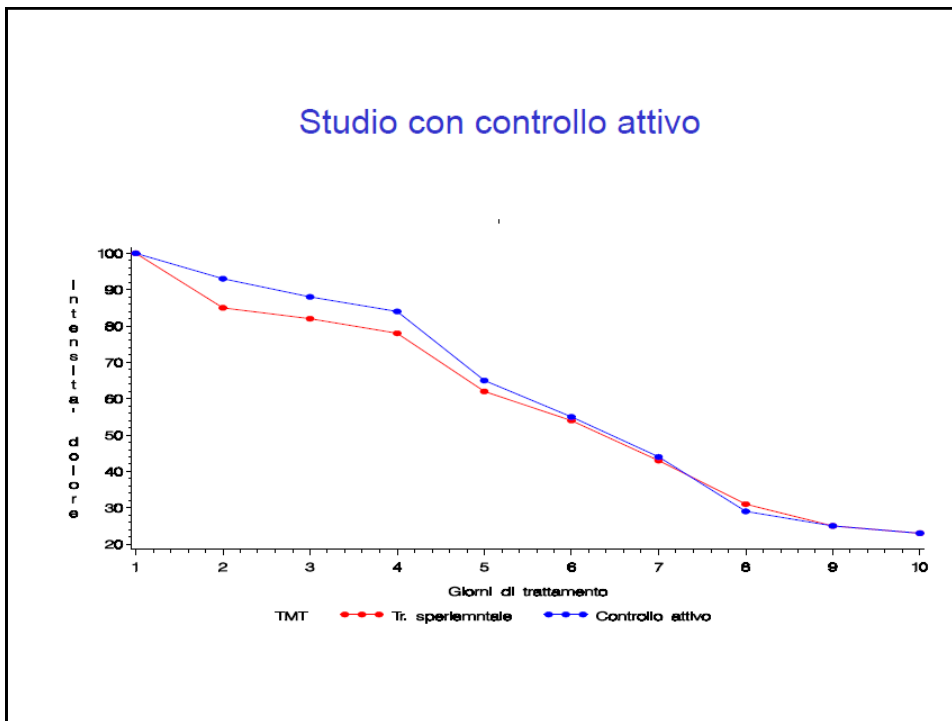
1. Presenza di un gruppo di **CONTROLLO** (al quale si somministra il miglior farmaco già esistente sul mercato o, in mancanza di questo, un placebo)

17

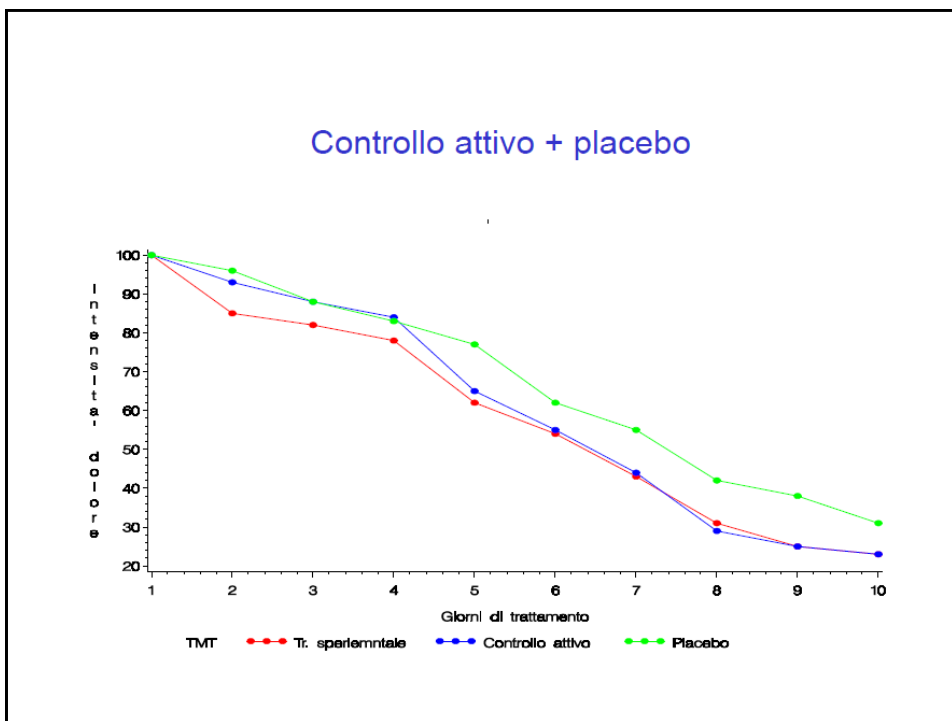
Studio non controllato



18



19



20

Legittimità dell'uso del placebo

- **Non eticità** del placebo quando esistono già trattamenti disponibili per quella indicazione (dichiarazione di Helsinki)
- **Impiego legittimo** per patologie minori o in assenza di altri rimedi (es. malattie rare)
- **Impiego utile** per studi orientati alla sicurezza, se soddisfatti i punti precedenti

21

REGOLE FONDAMENTALI per una corretta SPERIMENTAZIONE CLINICA controllata

2. **RANDOMIZZAZIONE** (distribuzione in maniera casuale) dei pazienti in due gruppi (trattati con il farmaco in sperimentazione e controlli)
3. **CECITÀ** (preferenza per il doppio-cieco: né il medico né il paziente sanno cosa viene somministrato)
4. **RAPPRESENTATIVITA'** del campione rispetto alla popolazione generale che assumerà il farmaco
5. Definizione chiara degli **END-POINT** (obiettivi finali) da raggiungere

22

Eccesso di risultati favorevoli ai farmaci delle industrie sponsor degli studi



Pieters T.
BMJ 1998; 317:1231-3

23

REGOLE FONDAMENTALI per una corretta SPERIMENTAZIONE CLINICA controllata

6. **ETICITÀ**: per essere eticamente accettabile una sperimentazione deve rispondere sia a criteri scientifici che a clausole di necessità (esigenza terapeutica)

7. **CONSENSO INFORMATO** (scritto) da sottoporre al paziente in modo che possa decidere in maniera consapevole e libera se partecipare alla sperimentazione

24

IL COMITATO ETICO

Il Comitato Etico è un **organismo indipendente** al quale sono attribuite le competenze sulla sperimentazione clinica sui medicinali, ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, generalmente rimessa, per prassi internazionale, alla valutazione dei comitati.

I Comitati Etici hanno la responsabilità di garantire **la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone** in sperimentazione e di fornire **pubblica garanzia di tale tutela**.

Decreto Ministeriale 8/2/2013 - Legge 8/11/2012 n. 189 (Balduzzi)

25

Sperimentazione clinica ed etica: le origini

In Italia nel 1871 il *Monitore dei Tribunali* si interroga, in un editoriale, sugli aspetti etici e giuridici delle sperimentazioni

1892, esperimenti di Albert Neisser su prostitute non consenzienti

29 dicembre 1900: circolare del Ministero degli affari sociali, educazione e medicina della Prussia che vieta la sperimentazione senza consenso



A. Neisser (1855-1916)

Ai primi del '900 il medico russo Smidovich pubblica *The confessions of a physician* dove ricostruisce le pratiche cliniche in tutto il mondo e in vari settori della ricerca, mettendo in luce i notevoli problemi etici esistenti

26

Sperimentazione clinica ed etica: le origini



Dr. Joseph Mengele (1911-?)

La sperimentazione
nei lager nazisti



Alla fine del 1946 a Norimberga si apre il processo a 23 medici per avere condotto esperimenti su migliaia di

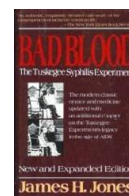
Art. 1 «The voluntary consent of the human subject is absolutely essential»

non avendo forza di legge stabilivano importanti principi etici ripresi in seguito anche nella *Helsinki Declaration*.

27

Lo scandalo del Tuskegee Syphilis Study

Per quarant'anni (1932-1972), il servizio sanitario degli Stati Uniti ha condotto un esperimento su 399 agricoltori afroamericani, malati di sifilide, residenti a Tuskegee, una delle contee più povere dell'Alabama.



Non fu mai detto loro di che malattia stessero soffrendo, furono solamente informati che sarebbero stati curati per "bad blood". I ricercatori non somministrarono loro alcun trattamento anche dopo la disponibilità della penicillina. Molti morirono per la sifilide.

Il governo americano pose fine all'esperimento nel 1973, dopo che la vicenda era stata riportata sul *New York Times* nel '72, e successivamente assicurò agli uomini di Tuskegee il trattamento efficace per curare la sifilide. Il 16 maggio 1997 il presidente Clinton porse scuse formali agli ultimi otto sopravvissuti, definendo il programma "profondamente immorale e razzista".

28

Una brutta storia più recente



Sperimentazione su bambini con l'antibiotico Trovan, condotta nel 1996 in Nigeria, a Kano, da una nota azienda farmaceutica senza seguire le dovute procedure. Il caso venne sollevato dal Washington Post, la ditta è stata poi condannata a pagare dei risarcimenti alle famiglie dei bambini morti a seguito della sperimentazione.

29

Repubblica 8/5/2017

Blitz dei Nas in tutta Italia, in manette 19 medici e imprenditori farmaceutici

I reati contestati agli indagati a vario titolo sono "associazione per delinquere finalizzata alla corruzione e al riciclaggio, attuata nel campo della sperimentazione sanitaria e nella divulgazione scientifica per favorire le attività commerciali di imprese farmaceutiche nazionali ed estere, attraverso la commissione altresì dei reati di abuso d'ufficio, peculato, truffa aggravata e trasferimento fraudolento di valori".

30

Gazzetta di Parma 8/5/2017

SANITA'

Sperimentazioni su ignari pazienti e formazione come business: indagine dei Nas, coinvolto Guido Fanelli

Ci sono 19 arresti, 75 indagati e 17 aziende in 7 regioni. Il rettore dell'Università è indagato per abuso d'ufficio

Secondo le accuse, l'organizzazione utilizzava i pazienti che accedevano ai centri della terapia del dolore per sperimentazioni illegali. D'accordo con le società farmaceutiche coinvolte, si sperimentavano farmaci tenendo all'oscuro i pazienti (quindi in modo illegittimo); se tutto andava a buon fine si seguiva l'iter corretto, rivolgendosi alla commissione etica e facendo partire la sperimentazione ufficiale. In più c'era il business della formazione professionale dei medici, prevista dalla legge ma fatta in modo da favorire le aziende coinvolte nell'indagine.

31

Sperimentazione clinica ed etica: le origini



- ❖ Nel 1964 la **World Medical Association** emana la prima Dichiarazione di Helsinki, costantemente revisionata (l'ultima revisione è del 2013), che è il documento (anche se discusso e non del tutto condiviso, ad esempio dalla FDA) di riferimento sui principi etici da seguire nella conduzione delle sperimentazioni cliniche.

32

Sperimentazione clinica ed etica: le origini

Gli editori delle più importanti riviste scientifiche incominciarono a richiedere che per essere pubblicate le ricerche dovevano essere state condotte in accordo alla dichiarazione di Helsinki. In seguito questa richiesta si trasformò nella verifica che la ricerca era approvata da un Comitato Etico

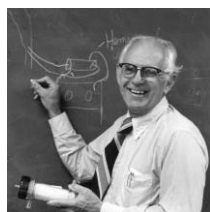
“Until this article we assumed that unethical research could only occur in a depraved regime like the Nazis”

Robert J. Levine, MD

N Engl J Med 1966; 274:1354-1360

33

La nascita dei Comitati Etici



Belding H. Scribner
(1921 –2003)

1962 - USA : allo Swedish Hospital di Seattle viene istituita una Commissione (a maggioranza di non medici) per stabilire i criteri di accesso dei pazienti alla dialisi, procedura costosa e ancora sperimentale messa a punto dal dr. Scribner.

La rivista Life nel novembre dello stesso anno pubblica un lungo articolo sulla commissione: «They decide who lives, who dies: medical miracle puts a burden on a small committee»



34

La nascita dei Comitati Etici



❖ Nel 1975 la **World Medical Association** raccomanda l'istituzione di commissioni indipendenti per l'etica nella ricerca con il compito di valutare tutta la ricerca medica che coinvolge persone.

35

La nascita dei Comitati Etici

A partire dalla fine degli anni '70 Comitati Etici si costituiscono così in tutto il mondo.

Le principali motivazioni che portano alla loro costituzione, in forme e modi che differiscono tra i Paesi ma con medesime finalità, sono:

- **Abusi nella sperimentazione**
- **Mancanza di informazione**
- **Avvento di nuove tecnologie biomediche**
- **Difformità tra pratica, etica e legislazione**

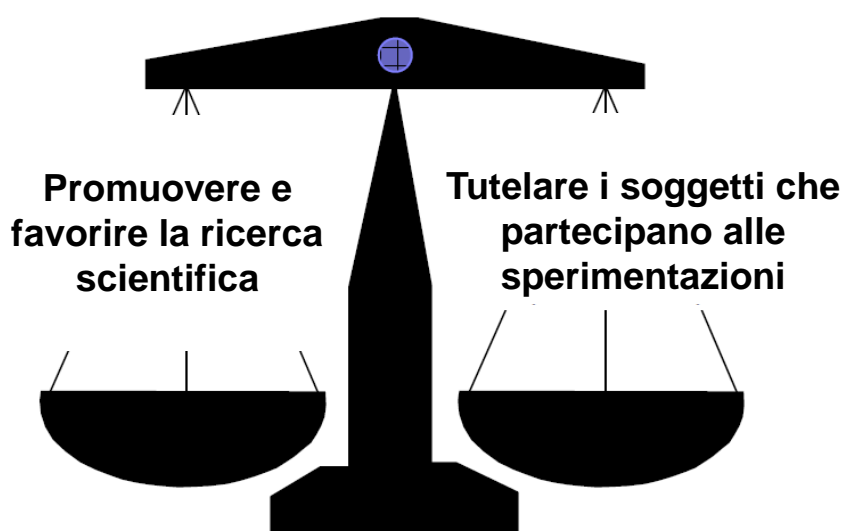
36

La nascita dei Comitati Etici

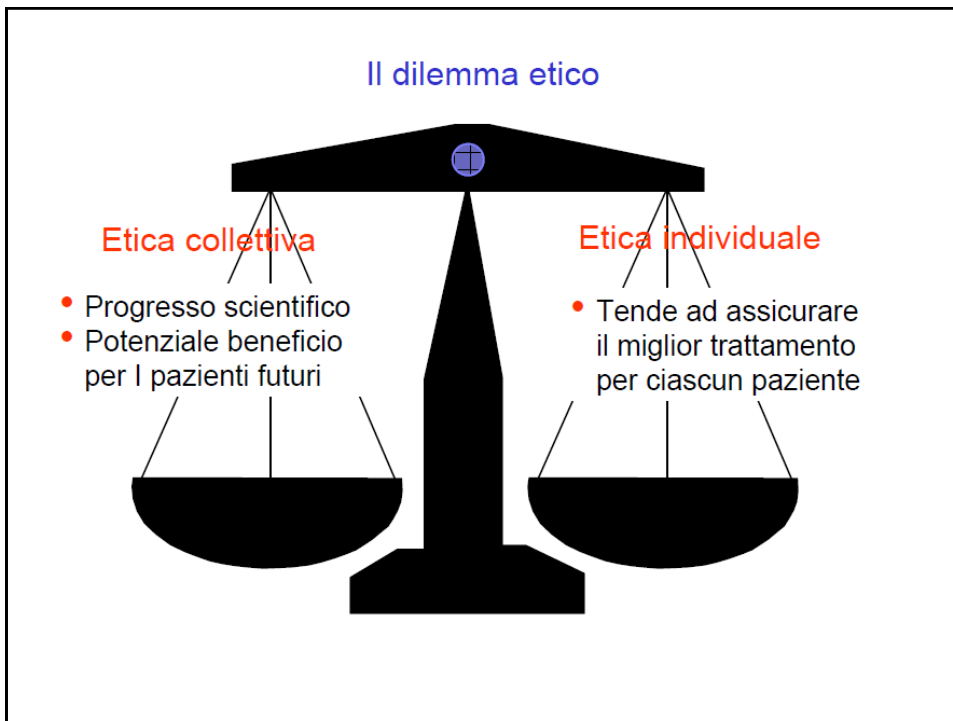
**In Italia i Comitati Etici vengono
istituiti con il D.M. del 18 marzo 1998**

37

I due ruoli del Comitato Etico



38



39

<https://player.vimeo.com/video/69347351>

40



41

Sperimentazione farmaci: la storia dell'Elephant Man dopo somministrazione dell'anticorpo monoclonale superagonista

Il farmaco sperimentale realizzato dalla società di biotecnologie tedesca TeGenero era denominato TGN1412 ed avrebbe dovuto avere come indicazione il trattamento delle malattie immunologiche (sclerosi multipla, artrite reumatoide, leucemia)..

Il 15 marzo 2006, due comunicati, uno di TeGenero e l'altro del Northwick Park Hospital a Londra (dove è avvenuta la sperimentazione) informavano che i volontari che avevano preso parte alla sperimentazione avevano presentato eventi avversi inaspettati, come ha riportato la società farmaceutica.

Negli studi pre-clinici, il farmaco si era dimostrato sicuro.

42

I Ricercatori avevano arruolato 8 giovani volontari.
 A 6 di questi giovani era stato somministrato TGN1412, mentre 2 avevano ricevuto placebo.
 Subito dopo l'iniezione di TGN1412 i volontari avevano manifestato gravi effetti collaterali.
 In uno dei volontari la testa ed il collo si sono ingrossati fino a raggiungere dimensioni 3 volte il normale.
 Un volontario, Raste Khan di 23 anni, ha descritto la scena che si era presentata poco dopo la somministrazione di TGN1412.

Le persone a cui era stato somministrato il farmaco sperimentale hanno cominciato a strapparsi le camicie, lamentandosi della febbre, ed hanno iniziato a gridare che la loro testa stava per esplodere...era una scena terrificante.

Ogni volontario aveva ricevuto 2000 sterline per partecipare alla sperimentazione.

43

TUTTI VOLONTARI PER SPERIMENTAZIONE DI UN ANTIDOLORIFICO aa ✉ 🗑

FRANCIA, TEST SU FARMACO SPERIMENTALE A BASE DI CANNABIS: MORTE CLINICA DI UN PAZIENTE, 5 MOLTO GRAVI

La sperimentazione riguardava un farmaco analgesico a base di cannabis

f Condividi 116 t Tweet G+ 2



15 gennaio 2016 →

Una sperimentazione clinica riuscita male, che ha provocato il ricovero di sei volontari sani, uno dei quali è in stato di morte cerebrale. Il ministero della Sanità francese ha già disposto l'apertura di un'inchiesta per l'incidente occorso in un laboratorio di Rennes (Bretagna), specializzato in studi clinici per valutare la sicurezza, la tollerabilità, i profili farmacologici di questa molecola - un antidolorifico a base di cannabis per uso terapeutico - nei pazienti sani.

Il laboratorio Biotrial, che ha effettuato le sperimentazioni, ha informato l'Ansm (Agenzia Francese per la Sicurezza dei Medicinali e dei Prodotti Sanitari) dell'interruzione della sperimentazione e sta procedendo al richiamo di tutti i volontari che hanno partecipato. L'Ansm ha deciso di effettuare una verifica tecnica sul sito di realizzazione di questi test clinici. Anche la magistratura francese ha aperto un'inchiesta.

99 Farmaci, alimenti, giocattoli: quando il

44

LA STAMPA MONDO

Francia, lo sciopero dei tassisti contro Uber finisce in
Israele, morta la giovane accoltellata mentre faceva la
Usa 2016, ultimo duello democratico prima del voto
La tentazione abbandonare l



Prima di assumere il farmaco i sei erano in buone condizioni di salute

Condividi 1,4mila Tweet 16

15/01/2016

Un test clinico per un nuovo farmaco si è trasformato in tragedia a Rennes, nell'ovest della Francia: **un paziente è morto e altri cinque sono stati ricoverati, quattro con sintomi gravi** e uno per precauzione.

Il test, secondo le informazioni diffuse dal ministero della Sanità transalpino, era uno studio di «fase 1», quindi nel periodo iniziale di sviluppo, condotto dalla società specializzata Biotrial per conto della casa farmaceutica portoghese. **Il medicinale somministrato conteneva una molecola cannabinoide sintetica** (e non, come erroneamente affermato in un primo momento, della cannabis o dei suoi derivati), studiato per agire sui disturbi dell'umore e i centri recettivi del dolore.

45

SUBSCRIBE

SCIENTIFIC AMERICAN™ English ▾ Cart 0 Sign In | Register Q

THE SCIENCES MIND HEALTH TECH SUSTAINABILITY EDUCATION VIDEO PODCASTS BLOGS STORE

nature
HEALTH

Scientists in the Dark after French Clinical Trial Proves Fatal

Knowledge about the drug's structure would help researchers understand what happened

By Declan Butler, Ewen Callaway, Nature magazine on January 19, 2016

46

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco

Sperimentazione clinica: l'Agenzia regolatoria francese pubblica il protocollo BIA-102474-101

22 Gennaio 2016

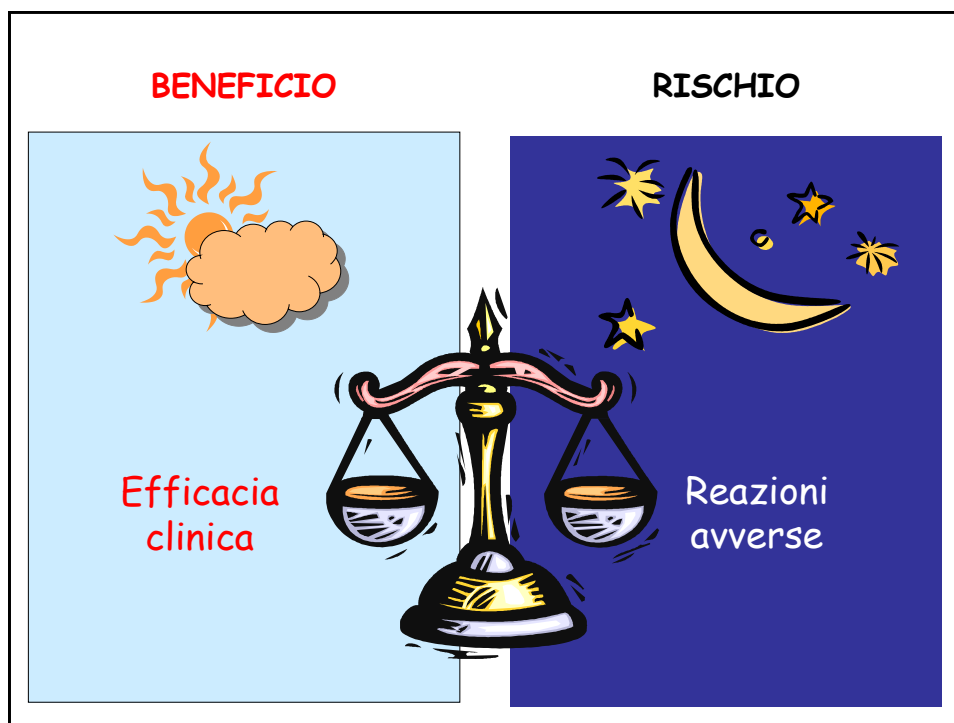
L'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) ha pubblicato sul proprio sito web il protocollo della sperimentazione clinica BIA-102474-101 del laboratorio BIAL. Il protocollo è stato autorizzato il 26 giugno 2015 dall'Agenzia francese e approvato dal *Comitato Etico* (Comité de protection des Personnes - CPP) il successivo 3 luglio; descrive le condizioni e la supervisione del processo condotto nel centro di ricerca Biotrial.

Tuttavia, l'Agenzia francese si è vista rifiutare da parte del laboratorio BIAL, in nome della tutela dei segreti commerciali coperti nel diritto francese dal codice di rapporti tra il pubblico e l'amministrazione, la pubblicazione di due documenti: il dossier che fornisce informazioni sugli aspetti farmaceutici e il manuale dello sperimentatore con informazioni sugli studi su animali condotti con il farmaco in fase di sperimentazione.

Il laboratorio ha presentato all'ANSM la domanda di autorizzazione alla conduzione della sperimentazione clinica il 30 aprile 2015. Il 26 giugno 2015, a seguito di una valutazione scientifica durata due mesi, l'ANSM ha autorizzato il trial BIA-102474-101/1BIAL35 denominato "studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, che comprendeva dose singola ascendente, dose multipla ascendente e studi sulle interazioni con il cibo al fine di valutare sicurezza, la tollerabilità, farmacocinetica e profili farmacodinamici di BIA 10-2474 in volontari sani."

I primi volontari sono stati accettati nel mese di luglio del 2015.

47



48

REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

Una risposta ad un farmaco che procuri danno e che sia non intenzionale, e che si verifica alle dosi **normalmente** utilizzate nell'uomo per profilassi, diagnosi o terapia.

Definizione dell'OMS (Tech Rep Serv WHO, n. 498, 1972)

Una reazione nociva e non voluta ad un medicinale.

Direttiva 2001/83/CE, e relativi emendamenti

L'abbreviazione di Reazione Avversa da Farmaci maggiormente utilizzata è **ADR** dall'inglese Adverse Drug Reaction

Tutti i farmaci possono provocare delle reazioni avverse. Naturalmente esistono delle differenze tra i diversi principi attivi in termini di gravità delle reazioni, di apparati colpiti, di frequenza delle reazioni.

49

CLASSIFICAZIONE DELLE ADR

- Effetti collaterali
- Effetti tossici
- Reazioni immuno-mediate (ipersensibilità o allergie)
- Reazioni farmacogenetiche (idiosincrasia, iperattività)
- Farmacodipendenza
- Teratogenesi (embrio- fetotossicità)

50

STORIA DELLA FARMACOLOGIA: non solo successi!!!

Non esistono, purtroppo, farmaci privi di effetti dannosi. Come abbiamo visto questa affermazione era nota già nell'antichità. Così la storia della farmacologia è anche segnata da eventi negativi, alcuni dei quali particolarmente drammatici.

Forse l'evento che maggiormente ha impressionato l'opinione pubblica e che ha posto con forza all'attenzione delle autorità sanitarie il problema della sicurezza dei medicinali è il caso della talidomide.



La talidomide è un sedativo-ipnotico messo in commercio nel 1957 dalla ditta tedesca Chemie Grünenthal con il nome commerciale di Contergan. Il farmaco oltre che in Germania venne commercializzato in altri 46 paesi del mondo con diverse denominazioni: Asmadion, Imidene, Quetimid, Sedoval, Valip..... Una massiccia campagna pubblicitaria in Europa e nel mondo portò ad un rapido successo del farmaco, che si poteva anche acquistare in farmacia senza ricetta medica.

51

La tragedia della talidomide

Nel pubblicizzare la talidomide la ditta sottolineava in modo particolare la sua completa atossicità, raccomandandone l'uso anche per i neonati e i bambini. Il Contergan veniva anche descritto come il miglior farmaco da somministrare alle gestanti e alle madri che allattano poiché "non danneggia né la madre né il bambino".

Queste affermazioni si basavano essenzialmente sulla mancanza di tossicità acuta negli animali di laboratorio. Ma la tossicità cronica? In ogni caso il farmaco venne largamente utilizzato da molte donne gravide per trattare soprattutto fenomeni d'insonnia.

Nel 1959 cominciarono ad arrivare alla ditta le prime segnalazioni di effetti avversi da talidomide, di particolare gravità erano le osservazioni di un neurologo tedesco, Ralf Voss, concernenti la possibilità di polineuriti periferiche. Simili osservazioni vennero fatte in seguito anche da altri neurologi, quali Laubenthal e Raffauf. La Chemie Grünenthal, anche in considerazione del fatto che le vendite di talidomide rappresentavano il 46% dell'intero fatturato, cercò in tutte le maniere di nascondere e minimizzare questi gravi eventi avversi.

52

La tragedia della talidomide

Ma l'anno cruciale per la talidomide e per la ditta produttrice fu il 1961, quando iniziarono i primi sospetti che il farmaco era tutt'altro che sicuro quando somministrato in gravidanza.

Già alla fine del 1960 pediatri e genetisti tedeschi avevano cominciato a notare un certo numero di bambini con malformazioni non usuali, tra le quali la focomelia (dal greco *phoke*= pinna e *melos*= arto). Durante un Congresso di pediatri nel novembre del 1961, il Dr. Lenz suggerì che queste malformazioni potevano essere collegate all'uso della talidomide.



Quasi contemporaneamente il ginecologo australiano McBride faceva la stessa deduzione ed inviava una lettera di 15 righe, diventata famosa, alla rivista scientifica *Lancet* (McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; II:1358).

53

La tragedia della talidomide

“Dear Sir,

In recent month I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide.....have any of your readers seen similar abnormalities who have taken this drug during pregnancy?”

Alla lettera di McBride seguirono quelle di altri medici: il già citato Lenz, Pfeiffer e Kosenow, poco prima (26 novembre 1961) anche un quotidiano tedesco, il *Welt am Sonntag*, portava a conoscenza dell'opinione pubblica i sospetti di Lenz sulla talidomide. Contestualmente in Germania il farmaco veniva ritirato dal commercio.

Purtroppo in alcuni paesi, tra cui l'Italia, il farmaco venne “inspiegabilmente” ritirato dal commercio con un anno di ritardo, causando la nascita di ulteriori bambini malformati.



54

La tragedia della talidomide

Complessivamente è stato stimato che da 10.000 a 20.000 bambini sono nati con malformazioni legate all'uso della talidomide. Nel mondo ci sono ancora circa 5.000 persone sopravvissute con tali malformazioni. Non si è mai conosciuto con esattezza il numero degli aborti e dei bambini nati morti di questa tragedia.

Le possibili malformazioni da talidomide sono: a livello degli arti focomelia, amelia, piede deforme e dita soprannumerarie; a livello della faccia: microtia, paralisi facciale, microftalmia; possono inoltre esserci malformazioni cardiache, spinali, urogenitali, gastrointestinali.



Il rischio di embriopatia da esposizione alla talidomide nel primo trimestre varia dal 10 al 50%. Esposizioni ripetute nel periodo suscettibile aumentano il rischio.

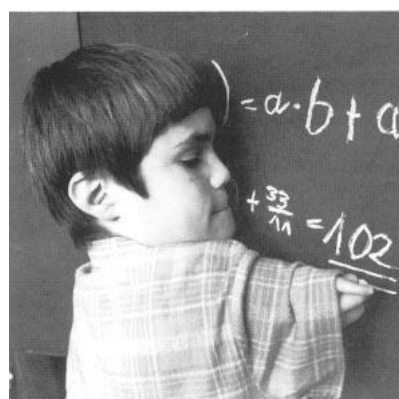
55

La tragedia della talidomide

Ricordare la storia della talidomide è importante nel momento in cui questo farmaco viene riproposto in terapia per la lebbra, per le gravi ulcere aftose della bocca, in pazienti con infezione da HIV, e per alcune forme tumorali tra cui il mieloma multiplo.

La tragedia della talidomide, inoltre, ha suscitato un ampio dibattito su diverse importanti questioni, quali ad esempio:

- ➡ l'affidabilità dei test sugli animali
- ➡ il comportamento dell'industria farmaceutica
- ➡ la necessità di sorvegliare i farmaci dopo la loro commercializzazione



Attending school in the 1960's, this German boy reached the blackboard with a stub arm and gripped the chalk with distorted fingers. Many children that were exposed to thalidomide in utero were born with malformed limbs but normal intelligence. They often learned to adapt to their handicaps.

56

» Corriere della Sera » Cronache » *Talidomide: le scuse dopo 50 anni di silenzio*

IL TALIDOMIDE ERA IL FARMACO PER CALMARE MALESSERI E NAUSEE DELLA GRAVIDANZA

Talidomide: le scuse dopo 50 anni di silenzio

Negli anni '60 causò malformazioni in 10mila bambini. Ora l'azienda: «Perdono, fu uno shock anche per noi»



Dopo decenni di silenzio, la compagnia farmaceutica tedesca che produceva il Talidomide, un sedativo per le donne incinte in vendita alla fine degli anni '50 che ha provocato malformazioni in 10mila bambini in tutto il mondo, ha presentato le sue

scuse alle vittime.

MONUMENTO - «Vi preghiamo di perdonarci per i 50 anni in cui non vi abbiamo mai parlato a un livello umano, ed invece siamo rimasti in silenzio», ha detto Harald Stock, Ceo della Gruenthal, durante la cerimonia di inaugurazione di un monumento per le vittime del farmaco a Stolberg (Germania) dove ha sede l'azienda. Le scuse Stock le ha chieste anche per il silenzio mantenuto dall'azienda in tutti questi anni. «Chiediamo che si consideri il nostro lungo silenzio - ha detto - un segnale dello shock che quello che vi accadde provocò in noi»



www.corriere.it » Cronache
01/set/2012

57

Gravi reazioni avverse che, in epoca moderna, hanno attirato l'attenzione sui rischi da farmaci

Anno	Farmaco	Reazione
1880	Cloroformio	Arresto cardiaco
1937	Sulfanilamide	Avvelamento da dietilenglicole
1961	Talidomide	Focomelia
1966	Contraccettivi	Tromboembolismo
1972	Dietilstilbestrolo	Carcinoma vaginale
2001	Cerivastatina	Rabdomiolisi
2004	Rofecoxib, valdecoxib	Patologie cardiovascolari
2007	Nimesulide	Epatiti acute
2010	Rosiglitazone	Aumento di rischio cardiovascolare

58

Limiti degli studi pre-marketing

- Non ci sono bambini
- Non ci sono anziani
- Non ci sono patologie concomitanti
- Non ci sono terapie concomitanti

... e i pazienti studiati sono pochi!!

59

Limiti degli studi pre-marketing

- Circa il 5% dei farmaci immessi in commercio viene ritirato entro i primi 5 anni di commercializzazione

60

Quanto sono frequenti le reazioni avverse da farmaci?



61

Frequenza delle reazioni avverse

- Il 5-10% dei pazienti trattati con farmaci ha una reazione avversa
- Il 3-6% dei ricoveri in ospedale è dovuto ad una reazione avversa
- Il 6-10% dei pazienti ricoverati in ospedale ha una reazione avversa

62

**Perché è importante studiare
le ADR dei farmaci?**



63

Reazioni avverse da farmaci (ADR)

- Per la valutazione del beneficio/rischio
- Perché possono almeno in parte essere evitate

64

**Avete mai avuto una reazione
avversa da farmaco?**



65

Reazioni avverse da farmaci (ADR)

- Tutti i farmaci possono provocare ADR
- Lo studio delle ADR è più complesso dello studio dell'efficacia dei farmaci

66

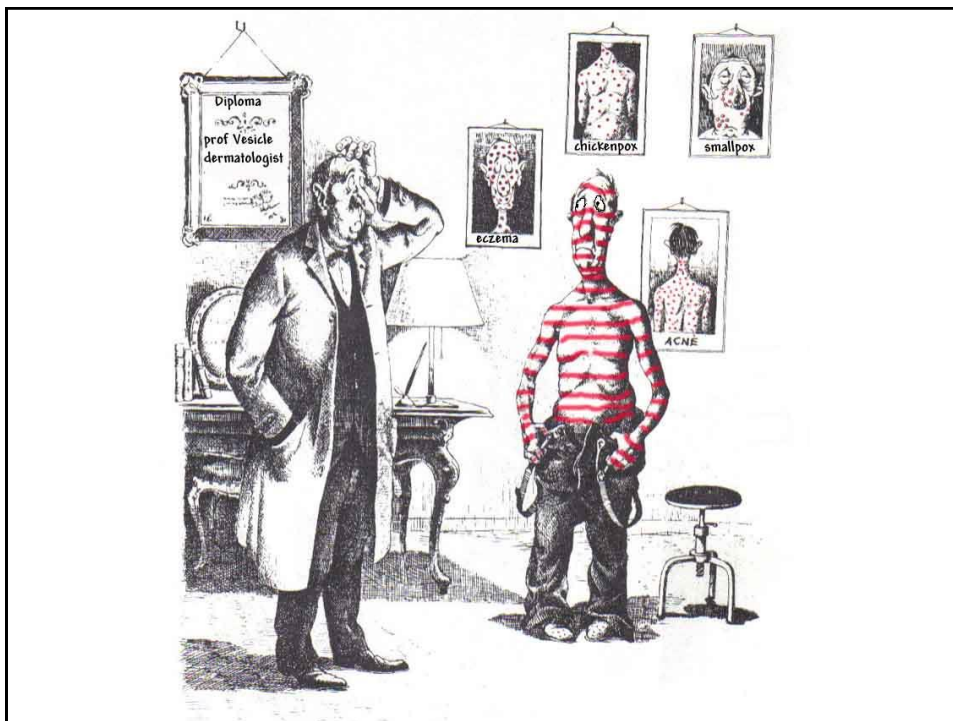
**Perché le reazioni avverse
possono essere difficili da
identificare?**



67

- Perché quasi sempre causano una malattia che può avere altre cause (es diarrea, nausea)
- Perché non avvengono in tutti i pazienti che prendono un farmaco e possono essere anche molto rare
- Perché diversi fattori, sia relativi al paziente che al farmaco stesso, possono influenzare la loro comparsa

68



69

**Dove trovo informazioni sulle
ADR o più in genere sui
farmaci?**



70

Secondo Eric Schmidt, amministratore delegato di Google, ogni due giorni oggi (2015) produciamo la stessa quantità di informazioni che è stata prodotta dall'alba della civiltà fino al 2003

“Ci sono tre cose abbondantissime in questo mondo: l'aria, l'acqua e

l'informazione.

Purtroppo, tutte e tre sono **contaminate**”

(J.Ramon Laporte)

71

Possibili fonti di informazione

- Il foglietto illustrativo: utile, inutile o dannoso?
- Internet: una risposta ad ogni domanda , ma quale è quella giusta?
- Gli spot televisivi
- I giornali di medicina e salute
- I bollettini indipendenti
- Indipendente da chi?

72

Una novità: sul sito dell'AIFA si possono trovare i foglietti illustrativi dei farmaci

ziafarmaco.gov.it/aifa/pages/home.jsp

☆ C aifa

Banca Dati Farmaci

Home Farmaco Principio Attivo Azienda

Benvenuto nella Banca Dati Farmaci

La Banca Dati Farmaci, predisposta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è l'unica banca dati ufficiale che permette la consultazione dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e dei Fogli Illustrativi (FI) aggiornati dei farmaci autorizzati in Italia. E' inoltre possibile stampare copie di ogni documento presente nella Banca Dati, acquisendo in questo modo utili informazioni che riguardano i farmaci autorizzati all'immissione in commercio in Italia. Tutti i documenti pubblicati sono stati controllati ed approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco o dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA, European Medicines Agency). L'aggiornamento della Banca Dati è di esclusiva competenza dell'AIFA.

La Banca Dati Farmaci è una banca dati pubblica, destinata a chiunque sia interessato ad acquisire informazioni aggiornate sui farmaci autorizzati in Italia.

E' uno strumento di particolare utilità per gli operatori sanitari, che hanno la costante necessità di aggiornare le loro conoscenze per poter prescrivere correttamente ed utilizzare al meglio i farmaci, ma è importante anche per i pazienti, che, consultando la Banca Dati farmaci, possono meglio comprendere i benefici e i possibili effetti indesiderati dei farmaci che sono stati loro prescritti.



CERCA PER FARMACO



CERCA PER PRINCIPIO ATTIVO



CERCA PER AZIENDA

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>

73

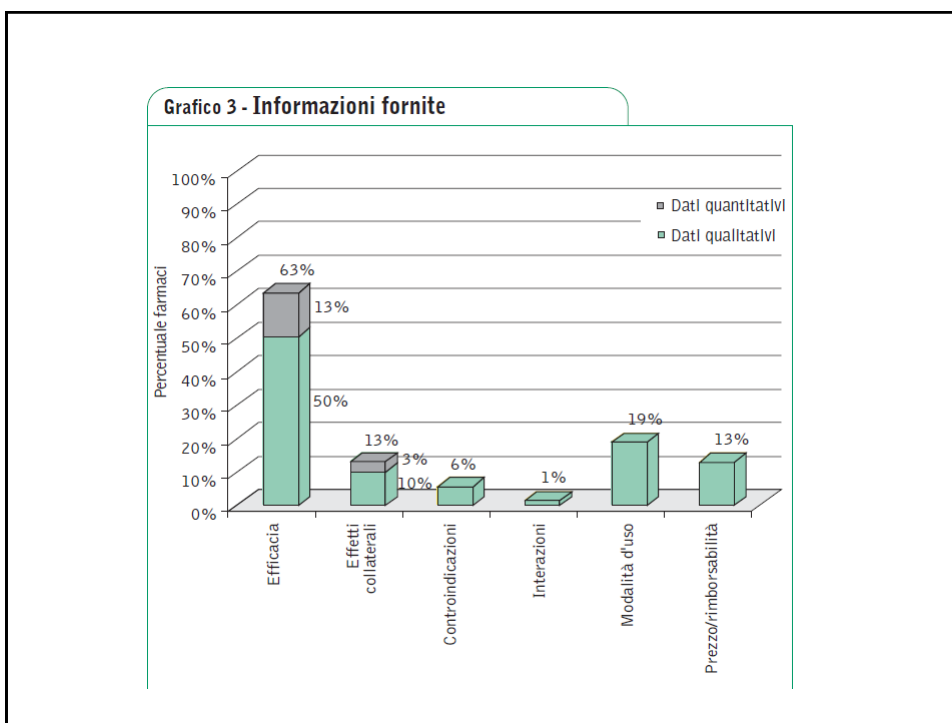
I giornali di Medicina e salute

Tabella 1 - Campione analizzato

Rivista	Tipo*		Articoli		Articoli per numero**
			%	n°	
Corriere Salute	S	Supplementi di quotidiani	23%	49	6
Salute Repubblica	S		18%	39	5
Gazzettino salute	S		4%	8	1
Grazia	S	Riviste femminili	6%	13	1
Gioia	S		5%	11	1
Donna Moderna	S		4%	9	1
L'Espresso	S		5%	12	1
Panorama	S	Riviste di informazione generale	3%	7	1
Famiglia Cristiana	S		2%	5	1
Viver sani & belli	S	Riviste di salute	15%	32	4
Star bene	M		4%	9	3
Come stai	M		11%	23	12
Totale				217	3

* S = settimanale - M = mensile
** Valore medio

74



75

Tabella 2 - Imprecisioni rilevate

Argomento trattato	N° di farmaci totali per argomento (A)	Imprecisioni	N° di farmaci (B)	% (B/A)
Descrizione	375	Errori di classificazione o di ortografia	6	2%
Indicazioni	375	Non specificate secondo registrazione	20	5%
		Senza studi a supporto	20	5%
Dati quantitativi di efficacia	49	Non corretti	14	29%
Interazioni	5	Non corrette	0	0%
Controindicazioni	21	Non corrette	3	14%
Modalità d'uso	71	Non corretta	4	6%
Prezzo/rimborsabilità	48	Non corretti	2	4%
Citazione di una rivista specializzata	47	Non corretta	12	26%

76

Le riviste scientifiche

Blog Scire
Letteratura medica per la pratica clinica
Daniilo di Diodoro - Informazione scientifica applicata - Azienda Usf di Bologna

Home Page

Post 135 - Riviste scientifiche, voltate pagina!

di Daniilo di Diodoro (pubblicato il 21/01/2014 alle 11:59:55 in Post)

Martedì 21 gennaio 2014

E' arrivato forse il momento in cui le riviste scientifiche devono smettere di pubblicare articoli sponsorizzati dall'industria farmaceutica. Sono giunte a un limite ormai non più sostenibile le manipolazioni di tali articoli, e sono allarmanti le loro ripercussioni sulle scelte degli operatori sanitari e sulla salute dei malati. Sul *BMJ* c'è un test a testa sull'argomento fra Richard Smith e Peter Gotsche contro Trish Groves: i primi due **chiedono che le riviste smettano di pubblicare articoli sponsorizzati, così come è stato fatto dal BMJ per gli articoli dell'industria del tabacco**, Trish Groves sostiene invece che ci sono ancora le condizioni per proseguire.

Il fatto è che, come ricordano Smith e Gotsche, ragazzacci dell'editoria e della ricerca (ma ce ne fossero...), due terzi dei trial clinici pubblicati sulle più importanti riviste internazionali, come il *Lancet* o il *New England Journal of Medicine*, sono ormai sponsorizzati dall'industria. Con tutta una sequela di interessi economici non solo per l'industria, ma anche per le stesse riviste. In poche parole, senza i trial dell'industria, le riviste dovrebbero verosimilmente chiudere. **Smith e Gotsche hanno vita facile nell'indicare i gravi danni indotti dalle ricerche sponsorizzate che trovano spazio nelle grandi riviste:** citano casi, come quello degli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina, o quello degli inibitori della 2-ciclo-ossigenasi, nel quale per i pazienti ci sono state conseguenze drammatiche (migliaia di morti) proprio a causa della manipolazione dell'informazione sulle riviste scientifiche.

Detto chiaramente: **ormai il clinico non può più avere fiducia in quello che legge...**

SEMIO-SANTARELLI
DEI LA FARMACIA
EVALUATI/SAFARI

IL BLOG

Cos'è il Blog Scire e così




Chi è Daniilo di Diodoro
Medicina delle Meravi
(Attiva online su Blogspot)
Medicina delle Meravi
(Cerca il formato epub)
Medicina delle Meravi
(Cerca il formato mobi)
Segui @daniilodiodoro

CERCA


Inserisci una parola chi

77



The International Society of Drug Bulletins (ISDB) is a world wide network of bulletins and journals on drugs and therapeutics that are financially and intellectually independent of pharmaceutical industry. It was founded in 1986, with the support of the WHO Regional Office for Europe.

The rationale for the Society is that drug bulletins independent of funding from industry experience problems not faced by editors and publishers of other journals.



78

I BOLLETTINI ISDB: CRITERI D'INDIPENDENZA

- I bollettini devono essere prodotti da un **team indipendente** che lavora in una struttura capace di garantirne l'indipendenza editoriale.
- Le risorse finanziarie per garantire l'attività editoriale provengono **da enti governativi, ONG, associazioni di consumatori oppure da strutture finanziate dai abbonati.**
- Non contengono pubblicità

79

ISDB Riviste italiane 2019

1. **Focus farmacovigilanza** (www.farmacovigilanza.eu)
2. **Informazione sui farmaci** (www.informazionisuifarmaci.it)
3. **Ricerca e pratica** (www.ricercaepratica.it)
4. **Pacchetti informativi Ceveas** (<https://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/collane-cessate/archivio-pacchetti/intro>)



80

Siti indipendenti

PartecipaSalute
Il portale sulla salute per partecipare e decidere consapevolmente

Home Chi siamo Mappa del sito Indice Ricerca avanzata Accedi

Sezioni

- I tuoi diritti
- Informati bene
- Partecipa alla ricerca
- Associazioni

Rubriche

- Mini da sfatare
- L'incertezza della medicina
- Medicina e interesse
- Storie di partecipazione
- Il sito della settimana
- Marketing sociale e progetti di comunità
- Pillole sì, pillole no
- Trial al setaccio
- Decisioni condivise
- Web 2.0 e dintorni

PartecipaSalute e il suo sito: tra ieri, oggi e domani

Il sito PartecipaSalute è nato come uno dei prodotti di un progetto coordinato dal Laboratorio di ricerca per il coinvolgimento dei cittadini in sanità insieme ad un gruppo collaborativo di ricercatori del Centro Cochrane Italiano, di giornalisti dell'Agenzia di giornalismo scientifico Zelig, ma anche di cittadini e rappresentanti di associazioni di pazienti.

PartecipaSalute fin dall'inizio (anno 2003), è stato riconosciuto come una voce e un esperimento unico e innovativo nel panorama italiano permettendo, anche ispirando altri gruppi, iniziative che avessero lo spirito di creare - attraverso una informazione indipendente, percorsi di formazione per cittadini e rappresentanti di associazioni nonché la sperimentazione di nuove metodologie di coinvolgimento - le condizioni perché i principi di partecipazione e consapevolezza dei cosiddetti consumatori fossero integrati nel Servizio Sanitario Nazionale e nella ricerca clinica.

In primo piano

- Indipendenza dall'industria del Tabacco
- Caso Cochrane: il bambino e l'acqua sporca
- Sono tanti i nuovi farmaci ma pochi i veri progressi
- BUONA LETTURA: Il caso Asperger
- Tumori del sangue: in arrivo nuovi farmaci biologici
- Cannabis da farmacia: pochi studi, troppi dubbi
- Trasparenza negli studi clinici: FDA di nuovo in corsa
- BUONA LETTURA: Pillole. Storie di farmaci, medici, industria.
- Maschi e femmine in chirurgia
- Epate C: c'era una volta... fantasia o realtà?
- Slogan sui trattamenti: come valutarli
- BUONA LETTURA: Mammografia

Il Progetto

Cerca

Newsletter

E-mail: *

Invia

Giuristi e Cittadini

Strumenti

- Spazio PARITA
- Misurassociazioni
- Misuracampagna

www.partecipasalute.it/

81

ALTROCONSUMO NELLA CRISI DEL DIAVOLO

L'associazione | Cosa ti offriamo | Concorso | Diventa socio

ENTRA REGISTRATI

ALTROCONSUMO
Il tuo punto di forza

CERCA

Prova ora:
2 euro 2 mesi

Elettrodomestici Casa e energia Hi tech Alimentazione **Salute** Soldi Vita privata e famiglia Auto e moto Reclama

Sei qui: Home > Salute > Farmaci

Salute **Farmaci**

- Dimagrire >
- Diritti del malato >
- Farmaci >**
- Influenza >
- Assicurazioni sanitarie >
- Pelle e sole >

CERCA PER

Sicurezza
Per avere farmaci sicuri è importante monitorare gli effetti e ...

Acquistare farmaci online
Non risparmi e rischi di rimanere a mani vuote.

<http://www.altroconsumo.it/salute/farmaci>

82



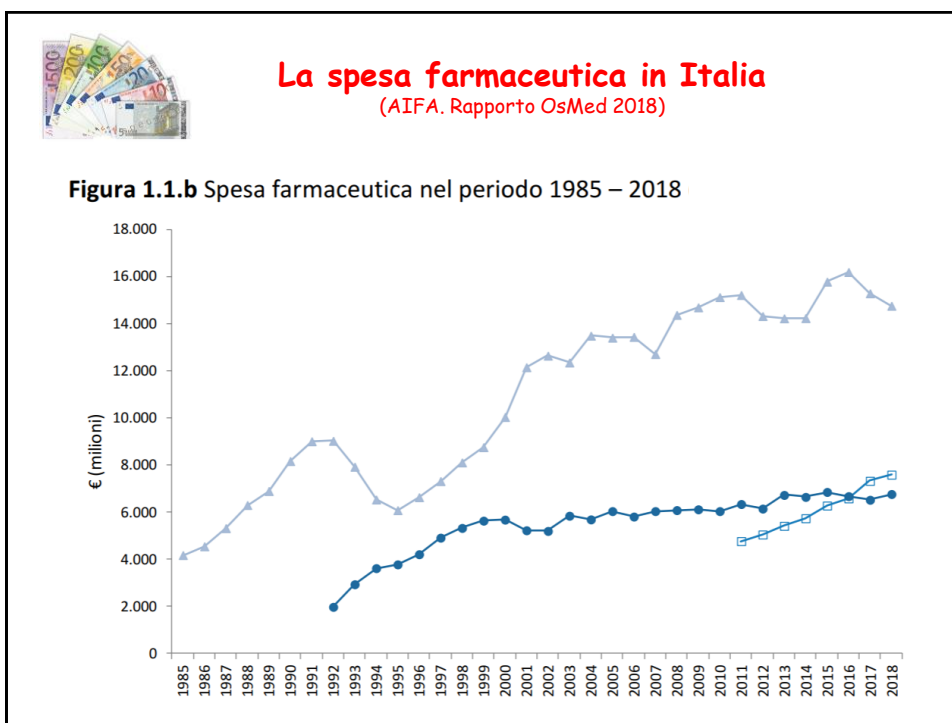
The image shows a screenshot of the website 'POLITICHE DEL FARMACO'. At the top left is a logo consisting of a blue circle with a white arrow pointing down and to the right. To the right of the logo, the text reads 'POLITICHE DEL FARMACO' in bold blue letters, followed by 'LO SPAZIO DI RIFLESSIONE DELL'INFORMAZIONE INDIPENDENTE SUI MEDICINALI' in smaller blue letters. Below this is a navigation menu with four items: 'HOME', 'COSA È POLITICHE DEL FARMACO', 'COSA È LA ISDB', and 'LE RIVISTE ITALIANE DELL'ISDB'. The main content area features a photograph of two traffic lights hanging from a wire against a cloudy sky. Below the photograph is the URL <http://politichedelfarmaco.it/>.

83

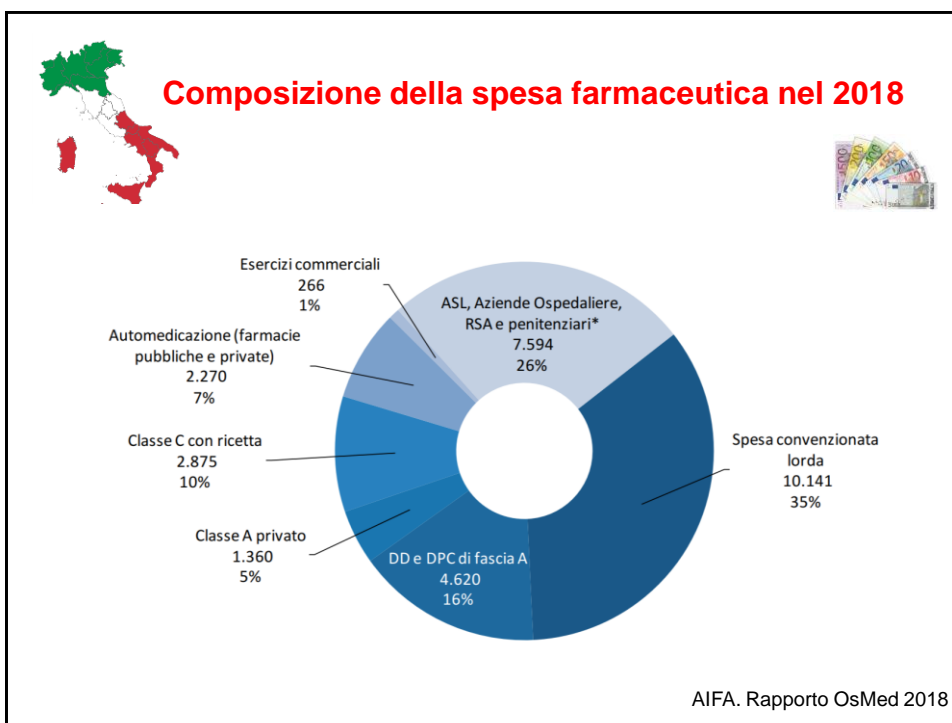
Informazione indipendente Perché è difficile?

- **Salute e medicine come “beni di consumo”**
- **Ribaltamento rapporto domanda-offerta**
- **Spinta promozionale invece che risposta a bisogni reali**
- **Società sempre più “farmacocentrica”**
- **Aree “grigie” e popolazioni “orfane”**
- **Problema “culturale”**
- **Predominio (monopolio) dell’industria**

84



85



86

I TRECENTO MILIARDI DI POGGIOLINI (DG Servizio Farmaceutico del Ministero della Sanità)

NAPOLI - La signora Piera Di Maria aveva accolto con sufficienza i carabinieri nella sua villa romana: "Prego, aprite pure la cassaforte, per quanto ne so non dovrete trovare sorprese". E suo marito, il professore di fama internazionale Duilio Poggiolini, fornendone la combinazione, aveva detto loro ventiquattr' ore prima: "Non c'è molto dentro, qualche oggetto di valore, nulla di più". Mentiva il Rockfeller della Sanità, mentiva (o davvero

di GIOVANNI MARINO

01 ottobre 1993

87

Sanitopoli, la sentenza condannati i Poggiolini

*I giudici: ma non c'è stata associazione a delinquere
Riconosciuti colpevoli anche 17 dei 27 coimputati*

NAPOLI - Il caso Napoli fu lo scandalo nello scandalo di Tangentopoli. Mazzette miliardarie pagate dalle case farmaceutiche per far entrare i loro prodotti nel prontuario del Servizio sanitario nazionale. Quadri d'autore, gioielli, monete rare e addirittura lingotti d'oro nascosti nella casa di Duilio Poggiolini, ex direttore generale del ministero della Sanità, e di sua moglie Pierr Di Maria. Suntuose vacanze a Cortina o in yacht a



Duilio Poggiolini



spese delle multinazionali del medicinale, e quindi dei malati. Una tragica storia di ordinaria corruzione che coinvolse decine di alti dirigenti della Sanità, imprenditori nonché il ministro liberale Francesco De Lorenzo.

Oggi, a distanza di sei anni, quella storia ha una verità processuale. Che conferma che effettivamente Poggiolini, la sua coniuge e altre 17 persone sono stati responsabili del reato di corruzione. Che una

(21 luglio 2000)

88



**Potential
Conflict
of
Interest**

**Definizione di
conflitto d'interesse**

- “Un conflitto d’interesse esiste quando un giudizio professionale riguardo a un interesse primario (per esempio il benessere del paziente o la validità di una ricerca) può essere influenzato da un interesse secondario (per esempio un guadagno economico)”

International Committee of Medical Journal Editors
<http://www.icmje.org/recommendations>

89

IlFattoQuotidiano.it / Economia & Lobby / Lobby

Sanità, sospeso presidente dell’Aifa: “E’ nel board di fondazioni che finanziano le aziende farmaceutiche”

Il direttore generale dell’Agenzia Italiana per il farmaco ha congelato l’incarico di Sergio Pecorelli, che ha già fatto sapere di non volersi dimettere, dichiarandosi estraneo ad ogni addebito. Le carte sono state trasmesse al ministro della Salute, Beatrice Lorenzin

di Andrea Tornago | 27 novembre 2015

90

L'Ema a Milano: scoppia la rognna del conflitto d'interesse di Pani



Luca Pani

DA FIGURA di vertice del mondo delle agenzie regolatorie pubbliche, quelle che decidono sull'approvazione dei nuovi farmaci da introdurre in Europa, a "executive director of global medical innovation" di un'azienda privata che si occupa proprio di servizi di supporto e consulente per lo sviluppo di medicinali da parte di Big Pharma. Il professor **Luca Pani** ha fatto un salto di campo non da poco, come da lui stesso annunciato sul suo profilo twitter il 18 settembre scorso.

Pani ha accettato l'importante incarico nella società "Neurocog" mentre era ancora all'Ema, l'agenzia del farmaco europea che ha sede a Londra, come membro nominato dal ministero della Salute del "Chmp", il comitato che, spiegato dall'agenzia, "ha un ruolo cruciale nell'autorizzazione delle medicine nell'Unione europea". I suoi membri, nominati dagli Stati, dicono, votando a maggioranza, quali farmaci



Salute

91

Una relazione pericolosa: venditori e prescrittori di farmaci



La separazione delle due professioni di farmacista e medico avviene nel mondo arabo. Alla fine del VIII secolo a Bagdad si apre la prima farmacia privata della storia.

Nel 1240 Federico II emana le Ordinationes dove medicina e farmaceutica vengono codificate.

“Un numero limitato di droghieri e farmacisti prestano il giuramento di preparare i medicinali secondo norme prestabilite e di venderli a prezzi fissi. I medici incaricati della sorveglianza non possono tenere bottega, né avere interessi in quelle dei farmacisti”.

(J.C. Dousset. Storia dei medicamenti e dei farmaci. ECIG, 1989).



92

comparaggio [com-pa-ràg-gio] s.m. (pl. -gi)

- **dir.** Accordo illecito tra industrie farmaceutiche e medici, veterinari, farmacisti, che prevede la prescrizione di determinate specialità in cambio di un compenso






93

MILANO TODAY Sezioni **Cronaca** ACCEDI

Assumevano medici amici e prescrivevano farmaci per soldi: 4 indagati all'Asst di Milano

L'indagine dei carabinieri del Nas: coinvolti medici e funzionari di tre famosi ospedali

Carmine Ranieri Guarino
20 LUGLIO 2017 10:54

VERONASERA Sezioni **Cronaca** ACCEDI

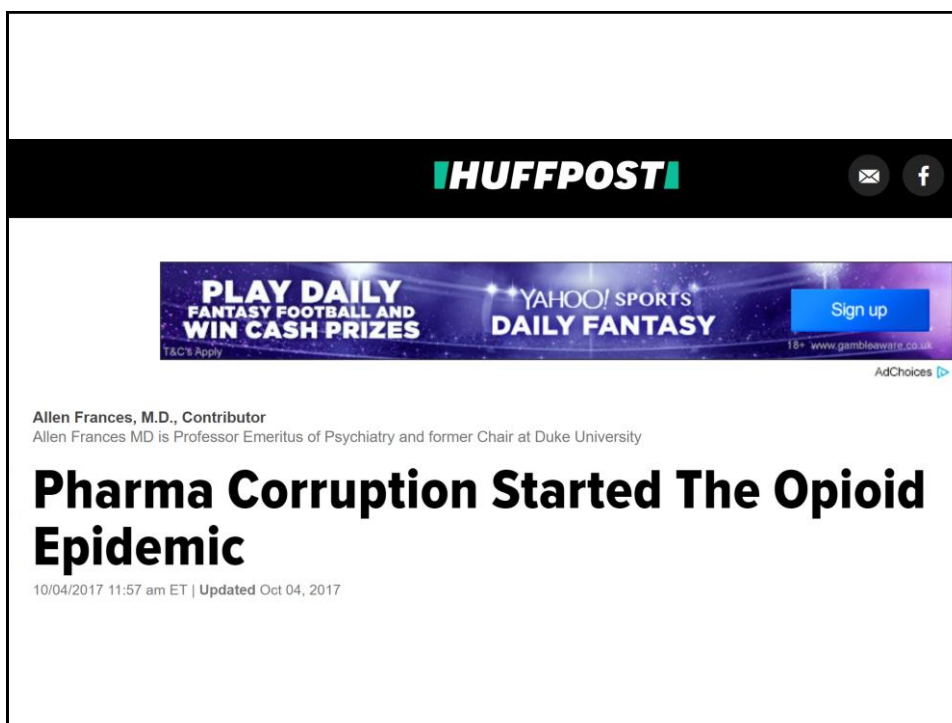
Cronaca

Farmaci, ospedali e corruzione: da Milano le indagini arrivano fino a Verona

Quattro persone risultano essere indagate dai carabinieri del Nas per le ipotesi di reato, a vario titolo, di corruzione, induzione indebita a dare o promettere denaro o altre utilità, abuso d'ufficio, truffa e riciclaggio

La Redazione
20 luglio 2017 13:05

94



HUFFPOST

PLAY DAILY FANTASY FOOTBALL AND WIN CASH PRIZES YAHOO! SPORTS **DAILY FANTASY** Sign up
T&C's Apply 18+ www.gambleaware.co.uk AdChoices

Allen Frances, M.D., Contributor
 Allen Frances MD is Professor Emeritus of Psychiatry and former Chair at Duke University

Pharma Corruption Started The Opioid Epidemic

10/04/2017 11:57 am ET | Updated Oct 04, 2017

95

Prescrizioni influenzate?

Original Investigation | May 09, 2016

Association of Industry Payments to Physicians With the Prescribing of Brand-name Statins in Massachusetts **ONLINE FIRST**

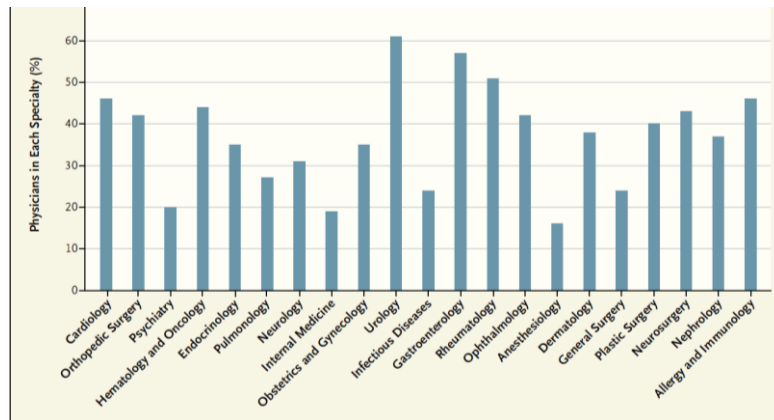
James S. Yeh, MD, MPH¹; Jessica M. Franklin, PhD¹; Jerry Avorn, MD¹; Joan Landon, MPH¹; Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH¹

[\[+\] Author Affiliations](#)

JAMA Intern Med. Published online May 09, 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1709 Text Size:

96

Medici negli USA che ricevono pagamenti dalle aziende



A. Kesselheim. N Engl J Med 2013

97



Grazie per l'attenzione

98