



SIARNEWS

GIORNALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA ATTIVITÀ REGOLATORIE

NUMERO 66

POSTE ITALIANE S.P.A. - SPEDIZIONI IN ABBONAMENTO POSTALE - D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N.46) ART. 1, COMMA 1, DGB PARMA



MATTIOLI 1885

SIARNEWS

Il Giornale della
Società Italiana Attività Regolatorie

Presidente

Walter Bianchi

Via della Rocchetta, 2 - PAVIA
Segreteria Soci Tel. 0382/23312

Periodico Quadrimestrale
di aggiornamento scientifico e professionale
Copia gratuita a tutti i Soci della SIAR

Registrazione del Tribunale di Milano
N. 77 del 23.02.1995

Direttore Responsabile

Claudio C. Gandolfo

Direttori Editoriali

Enrico Bosone
Paolo Scurati

Direttore Pubblicità

Pia Furlani

Comitato Editoriale

Cinzia Bascarin
Sabrina Baldanzi
Pier Luigi Canonico
Adriana Ceci
Maria Antonietta Compagnone
Liliana di Ciano
Anna Fasola
Pia Furlani
Armando Genazzani
Maurizio Giaracca
Gianfranco Giuliani
Viviana Mascilongo
Luisella Majori
Rodolfo Paoletti
Maurizio Pennini
Carlo Piria
Angelo Romano
Eugenio Santoro
Patrizia Villa

PUBBLICITÀ E INSERZIONI:

MATTIOLI 1885 SRL CASA EDITRICE
Strada di Lodesana 649/sx, loc. Vaio -
43036 Fidenza (PR)
Tel: 0524/530383 - Fax: 0524/82537
E-mail: edit@mattioli1885.com

Direttore Marketing

Luca Ranzato

Editing Staff

Valeria Ceci, Anna Scotti

Segreteria

Elisa Pulvi

Sommarario - Fascicolo n° 66

- pag. 3 Editoriale - **Enrico Bosone** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*, **Paolo Scurati** - *Direttore Editoriale SIAR NEWS*
- pag. 4 Note della Presidenza - **Walter Bianchi** - *Presidente della Società Italiana di Attività Regolatorie (SIAR)*
- pag. 5 Intervista al Prof. Luca Pani. Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco - **Walter Bianchi** - *Presidente della Società Italiana di Attività Regolatorie (SIAR)*
- pag. 8 Convegno AIL - 21 Giugno 2013 - Pescara - II parte - ricerca Il Volontariato dell'AIL: Finanza etica e Ricerca - **Paolo Di Bartolomeo** - *Direttore Dipartimento Ematologia - Ospedale Civile di Pescara*
- pag. 14 Convegno AIL - 21 Giugno 2013 - Pescara - II parte - ricerca Il Volontariato dell'AIL: Finanza etica e Ricerca - **Marco Vignetti** - *Direttore Centro Dati GIMEMA*
- pag. 20 Novità in farmacovigilanza. Parte prima - **Walter Bianchi** - *(SIAR)*
- pag. 22 Novità in farmacovigilanza. Parte seconda - **Domenico Criscuolo** - *SSFA*

CONTRIBUTI EDITORIALI:

I contributi editoriali sono benvenuti. Inviare una proposta, indicando l'argomento e la lunghezza del lavoro.

Non inviare manoscritti completi a meno che non vi siano richiesti: la testata non se ne assume alcuna responsabilità.

DIFFUSIONE E STAMPA:

Mattioli 1885 srl
Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx,
Loc. Vaio
43036 Fidenza (Parma)

Questo numero (66/2014) è stato chiuso in tipografia nel Febbraio 2014
Tiratura: 2000 copie

Norme per gli Autori

SIARnews è il giornale della Società Italiana Attività Regolatorie e pubblica editoriali, rassegne, interviste, commenti, lettere all'Editore e lavori originali mai pubblicati e non soggetti in alcun modo a vincoli di copyright (la testata non si assume l'onere della verifica), in lingua italiana e in lingua inglese, inerenti al mondo delle attività regolatorie e sanitarie.

Gli articoli vengono pubblicati esclusivamente su invito della Direzione Editoriale o di uno dei Membri del Comitato Editoriale oppure del Comitato Direttivo della SIAR.

I testi su supporto cartaceo e informatico, su dischetto MS-DOS (3,5") in formato Word per Windows, dovranno pervenire al seguente indirizzo: Dr. Enrico Bosone - Celgene Srl - C.so Garibaldi, 86 - 20121 Milano (tel. +39 02 91434335; Fax +39 02 91434280; email: ebosone@celgene.com) oppure Dr. Paolo Scurati - Bayer spa, Viale Certosa, 210 - 20156 Milano (tel. +39 0239782779; fax. +39 0239784973; email: paolo.scurati@bayer.com)

Gli articoli pervenuti, previo esame del Comitato Editoriale, potranno essere accettati, accettati con richiesta di modifiche oppure respinti.

I testi pervenuti non verranno restituiti anche se non pubblicati.

Tutti i diritti di proprietà artistica e letteraria sono riservati.

E' vietata la riproduzione anche parziale, con qualsiasi mezzo, senza l'autorizzazione scritta della SIAR.

Preparazione dei testi

I testi dovranno essere redatti su carta bianca, formato A4, su una sola facciata, con ampi margini (superiore: 3 cm., inferiore: 4 cm. e laterali: 2 cm.), con interlinea 2, corpo 12. Le pagine dovranno essere numerate.

Abstracts

Ogni lavoro dovrà essere accompagnato da un *abstract* in lingua italiana e/o inglese di lunghezza compresa tra le 100 e le 200 parole.

Iconografia

Tutte le illustrazioni (grafici, disegni, tabelle), numerate con numeri arabi, devono essere riprodotte (due copie) in stampa fotografica in bianco e nero su carta lucida. Le figure dovranno essere preparate in modo da poter essere leggibili anche qualora siano ridotte alle dimensioni di una singola colonna della rivista.

Responsabilità degli Autori

Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nell'articolo, di ogni autorizzazione alla pubblicazione anche di grafici e figure, di ogni riferimento; cedono i pieni ed esclusivi diritti della loro opera a SIARnews.

Bozze

Gli Autori non riceveranno di norma bozze di stampa dei loro articoli e sono quindi richiesti di verificare e controllare accuratamente i dattiloscritti prima di inviarli alla testata.

I testi pervenuti si intendono autorizzati alla pubblicazione senza ulteriori revisioni da parte degli Autori.

Nei casi di richiesta di modifiche queste dovranno pervenire alla testata entro 7 giorni dalla richiesta stessa. In caso contrario l'articolo sarà respinto.

ATTENZIONE - Nonostante venga presa ogni precauzione per assicurare l'accuratezza del contenuto, il Giornale non si assume

responsabilità circa la correttezza delle informazioni fornite o reclamate, o per qualunque opinione espressa dagli Autori. Gli articoli e qualunque altro materiale pubblicato rappresentano le opinioni dell'Autore(i) e non devono essere intesi come le opinioni della Società Italiana Attività Regolatorie.

Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione per intero o in parte senza permesso scritto è proibita.

La Direzione si riserva l'approvazione preventiva di ogni forma di comunicazione pubblicitaria.

AVVISO - Ai sensi e per gli effetti del Decreto Legs. 196/03 Art. 13, sulla tutela della privacy, si informa che i dati degli abbonati sono inseriti nell'archivio della casa editrice e sono trattati, con o senza l'ausilio di mezzi automatizzati, esclusivamente ai fini della attività inerente la casa editrice stessa. In qualità di soggetti interessati, agli abbonati sono riconosciuti i diritti di cui all'Art. 13 del Decreto Legs. 196/03 fra cui quello di chiedere la correzione o la cancellazione dei dati.

Titolare del trattamento è la Mattioli 1885 srl Casa Editrice - Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR). Responsabile del trattamento è la Sig.na Elisa Pulvi, effettivamente domiciliata presso la Mattioli 1885 srl Casa Editrice - Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza (PR).

ENRICO BOSONE
Direttore Editoriale SIAR

PAOLO SCURATI
Direttore Editoriale SIAR

Editoriale

Tante volte ci siamo chiesti quale sia il vero ruolo del “Regulatory Affairs Officer” nel privato, trovando delle risposte che non hanno soddisfatto appieno la domanda. Forse perché questo ruolo ha tante facce diverse a seconda dell’organizzazione che l’Azienda vuole darsi e si è data. A cominciare dalla dipendenza : dal Direttore Medico locale ? Dall’Amministratore Delegato locale ? Da funzioni internazionali, nel caso di Aziende multinazionali ? Certo le interazioni sono tante: con la ricerca e sviluppo ma anche con la compliance, con le funzioni commerciali ma anche con le Istituzioni, a partire, per noi Italiani, da AIFA. Quel che è certo è che si tratta di un “area” molto vitale e piena di iniziative di grande interesse per la salute di tutti. L’intervista al Professor Pani da parte di Walter apre una finestra e scatta una foto di questo mondo in movimento continuo.

In questo numero troverete anche due interessanti interventi ad un Convegno della AIL (Associazione Italiana leucemie, linfomi e mieloma) da parte di clinici che ci danno delle fotografie della “real life” del settore sanitario e dei problemi, ma anche degli straordinari successi, di questo settore.

Infine le relazioni di Walter e di Domenico Criscuolo sul seminario di Farmacovigilanza organizzato da SIAR quest’anno.

Come sempre ricordiamo l’invito rivolto a tutti i Soci ed Operatori del settore ad inviarci proposte di articoli per la Rivista. I Soci sono anche invitati a partecipare alle riunioni del Consiglio Direttivo previa richiesta in Segreteria SIAR.

Cari saluti a tutti.

WALTER BIANCHI
Presidente della Società
Italiana di Attività Regolatorie
(SIAR)

Note della Presidenza

A proposito dell'AIFA.

Ringrazio il Professor Luca Pani Direttore Generale dell'AIFA per aver trovato tra i tanti impegni il tempo di concederci un'intervista di cui troverete la trascrizione in questo fascicolo. Prima che vi affrettiate a passare a leggere l'intervista che è di grande interesse, voglio richiamare alla vostra attenzione un fatto emerso nel corso dell'intervista che credo debba essere pubblicizzato e che dovrebbe suscitare l'indignazione non solo nostra come operatori del settore ma anche dei medici, dei pazienti e di tutti i cittadini. Mi riferisco alla sproporzione tra l'esiguo numero di dipendenti dell'AIFA e il grande carico di lavoro dell'Agenzia. Sproporzione che risulta molto evidente dal confronto con le Agenzie degli altri Paesi.

Questa situazione è del tutto inaccettabile se si considerano da una parte il ruolo strategico dell'AIFA per il nostro Paese e la sua fonda-

mentale importanza per la tutela del diritto alla salute dei cittadini e dall'altro i grandi progressi e i meriti conseguiti dall'Agenzia dalla sua istituzione ad oggi nonostante la sempre inadeguata dotazione di personale.

Credo altresì che sia dovere di ciascuno di noi cercare di contribuire a rendere noto questo problema e chiedere con forza che venga risolto in modo che, nell'interesse di tutti gli stakeholder, all'Agenzia Italiana del Farmaco sia finalmente possibile operare in condizioni paragonabili a quelle in cui svolgono i loro compiti le Agenzie dei Paesi europei con i quali condividiamo la quasi totalità della legislazione farmaceutica.

Allo stesso tempo credo sia giusto esprimere al Professor Pani e al Personale tutto dell'AIFA il nostro apprezzamento e la nostra gratitudine per il grande lavoro svolto e gli importanti progressi conseguiti in una situazione di obiettiva e cronica difficoltà per la carenza di personale.

WALTER BIANCHI

Presidente della Società Italiana
di Attività Regolatorie (SIAR)

Intervista al Prof. Luca Pani Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

D: Come pensa di mettere in relazione il progresso scientifico con le attività regolatorie? E' Sua intenzione di incrementare le interazioni dell'AIFA con le Società scientifiche e con l'Accademia?

R: Siamo dell'opinione di riposizionare la Scienza all'interno dell'attività regolatoria tanto è vero che parliamo di *Scienza regolatoria* che ha delle caratteristiche particolari che non sono sempre identiche a quelle della clinica o della statistica in quanto tali. Più che con le Società scientifiche e le Università, già tradizionalmente largamente rappresentate nei nostri esperti, pensiamo di aumentare le interazioni con professionalità specifiche che ci possano aiutare sull'impiego dei farmaci nella vita reale, nella pratica clinica reale. Si tratta di un'esigenza molto sentita da tutti a livello regolatorio che rende, però, centrale il problema del conflitto d'interessi. Nel corso di un workshop EMA, infatti, si è dibattuto sulle modalità di collaborazione con le Agenzie regolatorie e sull'importanza di definire le "regole di ingaggio".

D: Dal maggio 2011 AIFA ha iniziato a fornire Scientific Advice nazionali. Quanti Scientific Advice Italiani sono stati rilasciati fino ad oggi? A Suo parere i Scientific Advice Italiani possono aumentare le opportunità dell'Italia di svolgere il ruolo di Rapporteur in Europa?

R: Con l'anno ormai concluso sono stati rilasciati oltre 50 Scientific

Advice nazionali: nel 2011 ne abbiamo rilasciati quattro, nel 2012 dieci, nel 2013 ventiquattro (più 15 attualmente ongoing).

Uno spiccato incremento, dunque, replicato anche per gli Scientific Advice internazionali: ne abbiamo rilasciati 24 nel 2011, 40 nel 2012 e 47 nel 2013. Altri 4 sono già ongoing nel 2014. Inoltre, abbiamo rilasciato quattro Qualification advice nel 2011, sei nel 2012 e tre a fine 2013. Ma ad essere rilevanti non sono solo i numeri ma le aree terapeutiche interessate: la maggior parte degli Scientific Advice hanno interessato il sistema nervoso centrale e buona parte dell'ambito oncologico, due aree che conferiscono all'Agenzia, e quindi al Paese, un ruolo importante.

D: State studiando un algoritmo per valutare il livello di innovazione. Questo strumento sarà in grado di chiarire senza che rimangano dubbi la relazione tra entità dell'innovazione e prezzo? C'è una relazione tra entità dell'innovazione e prezzo?

R: L'algoritmo è stato completato e oggetto di una public consultation per consentire a tutti gli stakeholder di fare i loro commenti che, devo dire, sono stati numerosissimi. Sulla base delle osservazioni ricevute abbiamo riadattato i cinque domini dell'algoritmo. Una cosa di cui si parla poco è il grado di innovatività di questo algoritmo, talmente elevato da favorire una serie di interazioni che ci hanno interessato a livello

europeo. Tra queste, quella nel Telematics Committee (Ndr. il Prof. Pani è stato eletto il 6 novembre di quest'anno alla guida dell'European Union Management Board Telematics Committee (EUMBTC)) cioè quel Comitato che detta le regole d'ingaggio della parte di Information Technology. Dall'algoritmo sull'innovatività ne sono derivati altri in ambito terapeutico, come quello sull'epatite C consultabile nella sezione "percorsi decisionali" del nostro sito (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) e quello sul diabete in corso di preparazione. Lo sviluppo di algoritmi è una modalità attraverso cui arriviamo a garantire che il percorso che porta al farmaco dal punto di vista regolatorio sia trasparente, obiettivo ed uguale ovunque. Questo è il tipo di rivoluzione informatica che stiamo realizzando.

D: Ci può dire quale è la Sua esperienza come Membro del CHMP, quali sono i Suoi attuali obiettivi e quale ruolo pensa di svolgere in futuro?

R: Ho l'enorme fortuna di lavorare con la professoressa Melchiorri e quindi di avere un "faro" cui riferirmi nel ruolo di membro del CHMP. I miei obiettivi sono soprattutto relativi al sistema nervoso centrale, settore nel quale possiedo le maggiori competenze e, in particolare, alle malattie orfane e rare. Come AIFA siamo stati protagonisti dell'approvazione di Glybera, la prima terapia genica al mondo e il motivo per cui l'abbiamo

fatta approvare è che crediamo fortemente in quello che si chiama adaptive licensing. Il mio ruolo nell'ambito del CHMP, adesso, è anche quello di valutare l'approvazione di terapie in condizioni eccezionali o sottoposte a determinate "condizioni". Si tratta di terapie che altrimenti non arriverebbero mai sul mercato. L'approvazione di Glybera non è stata facilissima, ci abbiamo impiegato 34 mesi. È una storia molto interessante anche dal punto di vista della divulgazione scientifica poiché dimostra che, nonostante la rigidità spesso propria dei regolatori, queste approvazioni sono possibili. Questo è un ruolo che sento di dover continuare a portare avanti.

D: Ci sono alcuni esempi di farmaci che sono stati approvati dall'FDA sulla base di dati di fase II e non approvati dal CHMP (o viceversa). Ritieni che il dialogo tra l'FDA e l'EMA possa ridurre queste evenienze?

R: Posso dire che noi non abbiamo approvato Qnexa, un'associazione di topiramato e di fentermina per la soppressione dell'appetito che, invece, è stata approvata dall'FDA. Ci sono differenze di espressione e di geni delle popolazioni di cui dobbiamo tenere conto, ma anche di differenze culturali e degli stili di vita. Nel campo del sistema nervoso centrale, di cui conosco meglio i dossier, esistono differenze di espressione di qua e di là dall'Atlantico. Detto questo, l'armonizzazione tra EMA ed FDA è in generale molto elevata, molto più alta rispetto al passato, ci sono flussi continui di informazioni e su molte questioni ci sentiamo continuamente con i colleghi americani.

D: Immagino che sia più facile per Lei essendo Professore in una Università americana.

R: Il mio incarico è attualmente su base volontaria e in stand by e non partecipo più alle attività dell'Università. In base alla mia esperienza nella

psicofarmacologia, materia di cui ho molto insegnato, esiste una differenza nell'atteggiamento prescrittivo tra gli Stati Uniti e l'Europa; c'è un sistema di network differente. In Italia, ad esempio, c'è il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) mentre negli Stati Uniti ci sono le assicurazioni. Sono presenti tante differenze di contesto di cui bisogna tener conto. Non si può valutare solo il farmaco in quanto tale perché essi vanno inseriti in un percorso storico ed in un luogo specifico che è la nazione. A livello europeo è molto complesso, anche dal punto di vista dell'atteggiamento culturale nei confronti del farmaco, conciliare 28 Stati membri che vanno dalla Norvegia a Cipro. È importante ribadirlo perché, altrimenti, in un mondo ormai globalizzato si potrebbe pensare che una centralizzazione unica possa portare alla registrazione e all'accesso alle medicine per tutti. Si tratta di un obiettivo raggiungibile ma non immediatamente, occorrono delle misure specifiche.

D: Recentemente in Italia è stata approvata una procedura molto rapida di prezzo e rimborso. Come si sta organizzando l'Agenzia per rispettare i tempi molto brevi stabiliti dalla legge e quanti farmaci ritiene che si potranno avvalere di questa procedura? Ci sono già prodotti che stanno percorrendo l'iter di questa nuova procedura?

R: Il Parlamento è sovrano e le leggi si rispettano, dobbiamo solo notare che a fronte di sempre maggiori carichi di lavoro per l'Agenzia, basti pensare a quanti impegni abbiamo affrontato nel corso dell'ultimo anno e mezzo, il personale rimane sempre lo stesso ed è numericamente quasi allo stesso livello della omologa Agenzia della Danimarca, un paese che ha un decimo della popolazione che abbiamo noi in Italia. Le agenzie dei paesi che fanno fronte a carichi di attività paragonabili ai nostri hanno in media il triplo dei dipendenti rispetto a noi.

D: Inoltre le Agenzie di altri Paesi, diversamente dall'AIFA, non sono coinvolte nelle attività di negoziazione del prezzo.

R: Esatto, l'unica eccezione è proprio la Danimarca, la cui Agenzia ha 450 dipendenti, mentre la nostra pianta organica è di 389. Sono sorpreso, lo dico senza intenti polemici, che questo fatto non emerga mai nei media. Nessuno mette mai in evidenza questo aspetto che è puramente aritmetico. Basterebbe fare il confronto con le agenzie degli altri paesi per concludere che l'AIFA deve essere potenziata.

D: Io credo però che tutti gli addetti ai lavori siano pienamente consapevoli di questa necessità.

R: Eppure in occasione della polemica sui ritardi delle autorizzazioni, che ha portato al provvedimento normativo cosiddetto "dei 100 giorni" nessuno ha ricordato che siamo stati cinque mesi senza Commissioni. Cinque mesi sono 150 giorni e, se si tolgono 150 giorni dai tempi impiegati, noi stavamo approvando nei tempi concessi dalla legge. Si è trattato di una polemica strumentale che voleva mettere in difficoltà l'Agenzia. Come ho già detto in passato, però, sparare sull'Agenzia è come spararsi sui piedi. Siamo prontissimi ad accogliere le istanze giuste ma quelle strumentali sono dei boomerang terribili per il sistema. La legge ha portato all'approvazione rapida in 100 giorni a fronte di una dotazione organica immutata.

Comunque, stiamo provando a rispettare i tempi, facciamo tutto quello che ci viene richiesto e continueremo a farlo fino a quando riusciremo a farlo nel miglior modo possibile.

Pensi, ad esempio, ai medicinali omeopatici. Dobbiamo predisporre la registrazione di questi prodotti, che sono circa ventiduemila. Per questo nuovo impegno non ci sono state messe a disposizione persone in più per creare una nuova "Unità omeopatici". Un altro esempio è il Prontua-

rio, ci è stato richiesto di rifarlo ma non ci sono state messe a disposizione persone che si possano occupare solo di questo.

Il nostro impegno è massimo, abbiamo recuperato buona parte dell'arretrato e, nonostante il poco personale presente, abbiamo creato la prima Banca dati mondiale dei farmaci certificata da un'agenzia regolatoria. Inoltre, è da notare che l'AIFA non comporta alcun costo per l'erario e in molti casi, penso agli Scientific advice europei, riesce a recuperare risorse economiche.

D: Che casa potrebbe essere fatto in futuro dall'AIFA per promuovere ulteriormente la salute attraverso i medicinali?

R: Gli obiettivi più importanti sono tre:

- il primo, è migliorare l'appropriatezza prescrittiva da parte di tutti, compresi i cittadini, perché quando si inizia ad assumere un farmaco si deve avere la consapevolezza di come lo si deve fare;
- il secondo, è l'appropriatezza economica, la consapevolezza dei costi. Per questo abbiamo rivoluzionato i registri e tutta la parte informatica e ci scusiamo se questo ha dovuto comportare delle difficoltà ma nessun sistema informativo può essere modificato senza alcun tipo di impatto;
- il terzo, è la promozione di una cultura del farmaco. Un pilastro fondamentale che comprende anche la fiducia nel Sistema che opera per la tutela della salute dei cittadini. Abbiamo il compito di far loro capire che il farmaco è parte di un percorso che comprende, ad esempio, le linee guida e altri strumenti. Quando il paziente aderisce a un determinato tipo di terapia, lo deve fare con consapevolezza nei confronti di se stesso e nei confronti dello Stato che, in maniera straordinaria, gli fornisce quel farmaco gratuitamente da più di 40 anni. È questo è un caso unico, basta andare un po' in giro

per il mondo per rendersi conto di quale sia il valore di un'assistenza sanitaria come quella del nostro paese. Si tratta di un beneficio da conservare e da difendere in tutti i modi. L'obiettivo è anche quello di accrescere la cultura dell'uso del farmaco dal punto di vista etico, e mi scuso se uso un'espressione un po' forte.

D: Durante un workshop che si è svolto lo scorso febbraio a Roma Lei e il professor Rasi avete suggerito un contributo delle Associazioni dei pazienti nell'ambito delle procedure regolatorie. Ci può per cortesia dire qualche cosa di più relativamente a questa idea e a come potrebbe essere implementata?

R: Noi siamo dei fortissimi sostenitori del ruolo dei pazienti all'interno del percorso regolatorio. Crediamo che, come tutti gli altri attori di questo mondo, non debbano essere autoreferenziali. Crediamo che i pazienti debbano essere informati non solo della loro malattia, di cui sanno tutto, ma anche del processo nella sua totalità, e che così facendo possano contribuire sin dalle fasi iniziali di costruzione di determinati trial clinici. Insieme ai pazienti dobbiamo anche lavorare ai fini della scelta degli "endpoint" e della durata delle risposte perché il loro ruolo è cruciale quando il farmaco entra nella pratica clinica reale. Un trial clinico registrativo, infatti, dura sei mesi o un anno ma quel farmaco, poi, dovrà essere usato tutta la vita. Gli effetti reali, (continuerà a funzionare, smetterà di funzionare, darà degli effetti collaterali a lungo termine o degli effetti collaterali in altri ambiti) possono essere evidenziati solo attraverso una puntuale rete di pazienti che possiedono una vera e propria conoscenza del farmaco. È fondamentale che i pazienti entrino fin dall'inizio in questo percorso e siano pronti ad "accompagnarci" con l'apporto di un punto di vista soggettivo. Nessuno, infatti, può vantare di possedere singolarmente un punto di vista oggettivo,

non lo hanno i prescrittori, non lo ha l'industria, non lo hanno i pagatori e nemmeno pazienti ed agenzie regolatorie. Nessuno degli attori possiede un punto di vista oggettivo. Un punto di vista oggettivo unico deriva dall'insieme dei punti di vista soggettivi di tutti questi stakeholder.

D: Crede che l'adaptive licensing possa migliorare il processo regolatorio in Europa e al di fuori dell'Europa?

R: Lo scorso 3 dicembre si è svolto il workshop "Adaptive Pathways for Personalised Medicine" (organizzato dall'Ambasciata Italiana a Londra ndr) in cui si è parlato di adaptive licensing. Questo tipo di autorizzazione potrebbe veramente migliorare l'accesso ai medicinali, anche a quelli più difficili. Si tratta di affiancare i pazienti, qui il loro ruolo diventerà cruciale, i prescrittori, l'accademia, le società scientifiche e l'industria che sviluppa quei farmaci dalle fasi iniziali dell'approvazione. Quindi, invece che aspettare degli anni per accumulare delle evidenze e poi improvvisamente concedere l'approvazione "forever good" (valida per sempre) noi concederemmo tre approvazioni successive con il crescere delle evidenze. Accertata la sicurezza, il prodotto entra nel mercato con dei clinical trial e degli usi individuali con i registri. Qui torna in ballo l'importanza dei registri ridisegnati in maniera adattativa, in modo cioè personalizzato per i pazienti. Non è detto che questa sia la soluzione, è solo uno dei modi in cui i regolatori stanno cercando di venire incontro alle esigenze di un mondo globale che è profondamente cambiato per quanto attiene allo sviluppo dei farmaci.

Molte grazie Professor Pani per le Sue risposte, per il tempo che ci ha dedicato e per il Suo lavoro e il Suo impegno a beneficio dei pazienti, dei cittadini e dell'Italia tutta. I migliori auguri per il successo di tutti i Suoi progetti.

PAOLO DI BARTOLOMEO
Direttore Dipartimento
Ematologia - Ospedale Civile
di Pescara

Convegno AIL - 21 Giugno 2013 - Pescara - II parte - ricerca

Il Volontariato dell'AIL: Finanza etica e Ricerca

Dottor Giuseppe Fioritoni (Moderatore)

Io vorrei adesso presentare il prossimo relatore che è il dottor Paolo Di Bartolomeo. Inutili le presentazioni, lo conoscete tutti, però io credo di dovervi rubare due minuti per Paolo che è uno dei fondatori dell'ematologia, è uno che ha condiviso da sempre la stessa passione per la professione che ha contraddistinto noi più anziani: io e Antonio Iacone siamo andati in pensione ma lui è ancora in sella, è un ragazzo, in una sorta di staffetta anagrafica che io spero possa continuare ancora in futuro per l'ematologia per mantenere anche quell'identità che dal 1973 è stata data alla nostra struttura. Quindi invito Paolo a parlare di un tema che è a lui carissimo. Lui dirige attualmente tutto il dipartimento di ematologia, si è assunto l'onere di due unità operative. La sua unità fa più di 100 trapianti l'anno, quindi è uno dei massimi esperti a livello nazionale di trapiantologia. Non dimentichiamo che a Pescara il primo trapianto è stato fatto nel 1976, il primo trapianto in Italia, quindi c'è una storia dietro che in qualche modo continua.

Dottor Paolo Di Bartolomeo (relatore). Ringrazio il Dr. Giuseppe Fioritoni, amico di sempre, e l'AIL di Pescara per l'invito a partecipare a questo convegno e darmi l'opportunità di condividere con voi quella che è stata la passione della

mia vita professionale, ossia le malattie del sangue e in particolare il trapianto di midollo osseo. Ho cercato di dare a questa mia presentazione un taglio divulgativo in considerazione del pubblico presente costituito da non medici. Per farvi capire cos'è un trapianto di midollo osseo partiamo dal presupposto principale, cioè che la cellula staminale emopoietica totipotente è la cellula che sta alla base di tutto il sistema del midollo osseo.

In tutte le malattie del midollo osseo (emopatie), siano esse di natura neoplastica (es. leucemie acute e croniche, mieloma, mielodisplasie), non neoplastica (aplasia midollare) o congenita (talassemia, drepanocitosi, anemia di Fanconi), il difetto di base ossia la noxa patologica colpisce sempre la cellula staminale emopoietica (CSE). Tale cellula, come noto, ha due importantissime proprietà: da un lato maturare nel microambiente midollare e dare origine alle tre linee cellulari normali (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) e dall'altro rigenerare se stessa mantenendo così il sistema sempre attivo. Un'altra importantissima funzione della CSE, che riveste tra l'altro un ruolo fondamentale nel trapianto di midollo osseo (TMO), è quella di commissionare il sistema immunitario dell'individuo.

Come per ogni altro tipo di trapianto, il TMO ha l'obiettivo di sostituire un organo malato. Nel nostro caso in effetti non si tratta di

un organo ma di un tessuto che ha la caratteristica di essere distribuito in tutte le ossa sedi di midollo emopoietico. Il TMO ha dunque l'obiettivo di sostituire la CSE malata del paziente. Per tale motivo TMO e trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) sono termini assolutamente equivalenti.

Si parla di **TMO allogeneico** quando vengono utilizzate cellule staminali di un donatore sano (consanguineo o non consanguineo) per sostituire quelle malate del paziente. Si parla di **TMO singeneico** quando il donatore di cellule staminali è un gemello monozigote del paziente. Si parla invece di **TMO autologo** quando sono le cellule staminali stesse del paziente, precedentemente raccolte, selezionate e criopreservate, ad essere reinfuse al paziente.

L'inizio della moderna trapiantologia per quanto riguarda il midollo osseo ha preso avvio e si è rapidamente sviluppata all'inizio del 1960 grazie alla identificazione e tipizzazione dei geni HLA che costituiscono il complesso maggiore di istocompatibilità nell'uomo. I geni HLA sono strettamente riuniti sul cromosoma 6 e sono ereditati come aplotipo. Pertanto due fratelli hanno una probabilità su 4 di essere HLA identici. Le prime applicazioni cliniche di TMO allogeneico furono avviate a Seattle negli Stati Uniti dal Prof. E. Donall Thomas, premio Nobel per la Medicina nel 1990. Tali esperienze hanno dato un impulso enorme al settore

dell'Ematologia in generale in tutto il mondo, al punto che oggi il trapianto di midollo è ritenuto parte integrante e in molti casi insostituibile per la cura di emopatie altrimenti mortali.

Indicazioni

Il TMO viene fondamentalmente impiegato per la cura di malattie ematologiche mieloidi e linfoidi maligne e per la cura di numerosi altri disordini ematologici e non ematologici. Nella Tabella 1 sono riportate le malattie che comunemente costituiscono indicazione per il trapianto midollare.

Come avviene il trapianto di midollo osseo

Il TMO è una complessa procedura terapeutica che si svolge in due fasi: 1) Condizionamento, ossia eradicazione completa del midollo e del sistema immunologico del ricevente mediante dosi sopraleali di chemioterapia e/o radioterapia; 2) Ripristino delle normali funzioni emopoietiche mediante trapianto di cellule staminali rese disponibili da un idoneo donatore sano o dal paziente stesso.

Gli obiettivi della terapia di condizionamento, che viene eseguita nella settimana antecedente il trapianto, sono sostanzialmente due: da un lato indurre la mieloablazione allo scopo di fare spazio nelle lacune midollari e ottenere, se possibile, l'eradicazione della malattia di base; dall'altro eliminare o quanto meno ridurre drasticamente le difese immunologiche del ricevente al fine di permettere l'attecchimento delle nuove cellule staminali e impedirne il rigetto. Senza la terapia di condizionamento, che può variare da malattia a malattia, il TMO non avrebbe modo di essere portato a termine. Il risultato immediato della terapia di condizionamento è che già dopo alcuni giorni il paziente entra nella fase di aplasia. Il valore dei leucociti scende rapidamente a zero, così pure l'emoglobina e le piastrine. Per tale motivo il paziente viene ospitato in una camera sterile e riceve decontaminazione gastrointestinale e cibi sterili allo scopo di ridurre quanto più possibile il rischio di infezioni. La degenza in camera sterile si protrae in media per 5 - 6 settimane.

Una volta completata la terapia di condizionamento, il paziente è pronto per ricevere le nuove cellule staminali, siano esse quelle proprie (trapianto autologo) o quelle di un donatore sano (trapianto allogenico).

Fonti di cellule staminali e trapianto

Le fonti di CSE sono 3: 1) **Midollo osseo**: è stata la prima fonte di CSE impiegate per trapianto. Le ossa del bacino sono particolarmente ricche di midollo osseo e in aggiunta sono facilmente accessibili. Il prelievo del midollo viene effettuato in narcosi generale mediante aspirazioni multiple dalle creste iliache posteriori. Ciò che si preleva è in effetti sangue midollare, ossia una minima quantità di cellule staminali (meno del 1% dell'organismo, ma sufficienti per il trapianto) commista a sangue. Il quantitativo finale di sangue midollare prelevato (mediamente 800 - 1000 ml) non deve impressionare. Durante il prelievo del midollo osseo al donatore viene di regola reinfuso sangue proprio opportunamente messo da parte nelle due settimane antecedenti la donazione di

Tabella 1: Malattie comunemente trattate con trapianto di midollo osseo.

TRAPIANTO AUTOLOGO *

Malattie maligne

Mieloma multiplo, Linfoma non-Hodgkin, Linfoma di Hodgkin, Leucemia mieloide acuta
Tumori solidi (Neuroblastoma, Cancro della mammella, Cancro dell'ovaio, Tumori germinali)

Altre malattie

Malattie autoimmunitarie (Sclerosi multipla, Lupus eritematoso sistemico, Artrite reumatoide)
Amiloidosi

TRAPIANTO ALLOGENICO §

Malattie maligne

Leucemia mieloide acuta, Leucemia linfoblastica acuta, Leucemia mieloide cronica,
Sindrome mielodisplastica, Disordini mieloproliferativi (Mielofibrosi), Linfoma non-Hodgkin,
Linfoma di Hodgkin, Leucemia linfatica cronica, Mieloma multiplo

Malattie congenite

Talassemia major, Drepanocitosi, Anemia di Fanconi, Anemia di Blackfan-Diamond, Deficit
Immunologico combinato, Sindrome di Wiskott-Aldrich, Errori congeniti del metabolismo

Altre malattie

Aplasia midollare, Emoglobinuria parossitica notturna

* Oltre 30,000 trapianti di tipo autologo vengono effettuati annualmente nel mondo, due terzi dei quali per mieloma multiplo e linfoma non-Hodgkin

§ Oltre 15,000 trapianti di tipo allogenico vengono effettuati annualmente nel mondo, nella metà dei casi per leucemia acuta.

midollo. Alla fine del prelievo pertanto si ha un bilanciamento delle perdite ematiche e il donatore di norma lascia l'ospedale il giorno successivo alla donazione. 2) **Sangue periferico:** il sangue circolante contiene di norma CSE, sia pure in quantità veramente esigua. Se un individuo normale viene sottoposto a stimolazione con fattore di crescita granulocitario (Filgrastim, Lenograstim) per 4-5 giorni, il midollo osseo immette nel sangue una grande quantità di CSE. Queste ultime possono essere facilmente identificate e quantizzate mediante anticorpi monoclonali (CD34+). Una volta raggiunto il picco di mobilitazione, le CSE CD34+ vengono raccolte mediante separatore cellulare (afèresi) e sono così disponibili e pronte in gran numero per essere trapiantate; 3) **Cordone ombelicale:** il cordone ombelicale che lega il feto alla placenta contiene a tutti gli effetti CSE. Al momento del parto, se la partoriente ha acconsentito alla donazione, il cordone ombelicale non viene eliminato ma sottoposto a "spremitura" al fine di raccogliere il sangue in esso contenuto. La modesta quantità di sangue cordonale / placentare (80-100 ml) contiene un buon numero di CSE che vengono quantizzate, raccolte in speciali sacche e criopreservate nella banca del cordone. Al momento sono oltre 400 mila le unità di sangue cordonale criopreservate nelle principali banche di cordone nel mondo e a disposizione per qualunque paziente ne abbia bisogno.

Trapianto e attecchimento

Il TMO non è un intervento chirurgico. Una volta completata la terapia di condizionamento e una volta raccolte le CSE (midollari, del sangue periferico o del cordone non fa alcuna differenza), avviene il trapianto vero e proprio che consiste nell'infusione delle CSE stesse nel paziente attraverso il torrente circolatorio. Si tratta in effetti di una vera e propria trasfusione che tuttavia ha un obiettivo primario,

ossia quello di trasferire le preziose CSE in tutte le normali sedi di midollo osseo. Le CSE hanno infatti una capacità strabiliante, ossia quella di sentire l'aria di casa (homing in termine anglosassone). Ciò equivale a dire che quando le CSE attraverso la microcircolazione capillare raggiungono le sedi midollari lasciano il torrente circolatorio e migrano nelle lacune ossee che la terapia di condizionamento ha reso pronte a riceverle. Di norma il giorno del trapianto viene indicato come giorno 0. Gli eventi biologici che susseguono al trapianto sono a dir poco straordinari. Per effetto della terapia di condizionamento il paziente entra in aplasia mediamente dopo 2 - 3 giorni dal trapianto. Il suo midollo è ormai totalmente impoverito ma già contiene nuove CSE. Queste ultime impiegano mediamente 2 settimane per maturare e dare nuove linee cellulari. Pertanto di norma dopo 10 - 15 giorni dal trapianto il valore dei globuli bianchi nel sangue periferico comincia ad aumentare progressivamente. A seguire anche i globuli rossi e quindi l'emoglobina e le piastrine iniziano la risalita. Se non insorgono complicazioni il recupero ematologico si completa entro 4 - 6 settimane. Il paziente è tornato ad essere ematologicamente autonomo e può lasciare la camera sterile. Se a questo punto andiamo a testare con metodologia appropriata il DNA delle cellule midollari vedremo che tali cellule non sono più quelle del paziente ma quelle del donatore. Se ad esempio trapiantiamo un paziente di sesso maschile trapiantato con CSE di donatore di sesso femminile troveremo che nel midollo e nel sangue circolante le cellule sono di sesso femminile. In un individuo maschio coesistono pertanto due tipi di cellule, maschili e femminili. Nella trapiantologia questa condizione viene definita chimera, termine estrapolato dalla mitologia greca. La chimera era un animale in cui coesi-

stavano più specie di animali (leone, capra, serpente). La documentazione della raggiunta chimera è il segno tangibile della riuscita biologica del trapianto. Purtroppo in alcuni la chimera non equivale a guarigione certa. Alcuni pazienti manifestano infatti una ricaduta (recidiva) della malattia primaria nonostante già a due mesi dal trapianto abbiano ottenuto una chimera completa.

Decorso post-trapianto e complicanze

Soprattutto nei primi 2-3 mesi successivi al trapianto e, in misura minore, nei mesi successivi il paziente è esposto a diverse possibili complicazioni, di gravità variabile, in alcuni casi potenzialmente pericolose per la vita. Tali complicanze sono in massima parte legate alla particolare situazione immunologica in cui il paziente viene a trovarsi.

Il TMO è infatti l'unica condizione nella medicina in cui è presente una doppia barriera immunologica. Da un lato ci troviamo di fronte a quella che è la fisiologica e naturale barriera del **rigetto**, ossia la **reazione dell'ospite contro il trapianto**. Questa barriera nel TMO viene in gran parte annullata sia dalla chemioterapia a cui il paziente è stato sottoposto in precedenza se affetto da malattia neoplastica sia dalla terapia di condizionamento. L'incidenza di rigetto, che consiste nel mancato attecchimento o nella perdita dell'attecchimento stesso, è particolarmente bassa (<5%) in corso di TMO. Il rigetto rappresenta in ogni caso una situazione estremamente grave per il paziente che da un lato si trova ad essere sprovvisto del suo midollo in quanto soppresso dal condizionamento e dall'altro rimane privo delle nuove CSE che sono state rigettate e non hanno avuto modo di maturare. Il rigetto richiede di norma un immediato secondo trapianto previa ulteriore terapia di condizionamento immunosoppres-

siva con tutte le implicazioni cliniche negative che ciò comporta. Alcuni fattori possono incidere sull'instaurarsi del rigetto, in particolare effetti tossici dei farmaci impiegati e infezioni intercorrenti). La seconda barriera immunologica in corso di TMO è la **reazione del trapianto contro l'ospite**, in termine anglosassone conosciuta come **graft-versus-host disease** (GvHD). Tale reazione, presente in medicina solo dopo trapianto di midollo, è dovuta all'attacco immunologico che le cellule immunitarie (linfociti T) del donatore esercitano nei confronti degli organi del ricevente. Tale attacco avviene di solito nel 50-70% dei casi e può avere quadri clinici variabili come presentazione (eritema, diarrea, ittero) e gravità. Se da un lato la GvHD rappresenta indubbiamente il principale ostacolo alla riuscita del trapianto, è anche vero che essa può essere un valido aiuto per il paziente stesso in quanto i linfociti T del donatore possono attaccare e distruggere le cellule tumorali residue del paziente e contribuire in maniera determinante alla guarigione definitiva della malattia di base.

Le **infezioni**, dovute al deficit immunologico che i farmaci e il trapianto stesso inducono, rappresentano una delle complicanze più temibili dopo TMO. A seconda della fase del trapianto (aplasia iniziale, GvHD, recupero immunologico tardivo) le infezioni possono essere batteriche, micotiche e virali. Se le infezioni batteriche sono controllabili nella maggior parte dei casi con opportuna terapia antibiotica, le infezioni micotiche, in particolare l'aspergillosi, e quelle virali (in particolari le infezioni da riattivazione del citomegalovirus e del virus di Epstein Barr) possono aprire la strada a pericolose situazioni cliniche per il paziente.

Gli effetti tossici dei farmaci impiegati (chemioterapia e immunosoppressione in particolare) e la difficoltà biologica a far coesistere i

due sistemi immunitari del ricevente e del donatore costituiscono la base delle diverse e innumerevoli complicanze che possono instaurarsi dopo TMO (cardiopatie, encefalopatie, cistite emorragica, per citarne alcune). Tali complicanze sono in alcuni casi non controllabili con la terapia e rendono ragione del tasso di mortalità trapianto-correlata (transplant related mortality, TRM). Molti sono i fattori che influiscono sulla TRM (età del paziente, malattia di base, grado di compatibilità del donatore, coesistenza di comorbidità nel ricevente, ed altri ancora) al punto che essa può variare dal 5-10% nei casi più favorevoli (ad es. trapianto in bambini da donatore familiare compatibile) al 50% e più nei casi in cui sono presenti più fattori di rischio.

Risultati del TMO

Molte malattie ematologiche, un tempo considerate letali, possono oggi essere aggredite e trattate con la terapia trapiantologica. Quanto più il trattamento è precoce e le condizioni cliniche del paziente buone, tanto più i risultati sono positivi e portano a guarigione definitiva. Molti sono i fattori che influiscono sulla sopravvivenza e la guarigione del paziente sottoposto a TMO. I più importanti sono: età del ricevente e del donatore, tipo e stadio della malattia di base, sorgente di cellule staminali, grado di compatibilità, presenza di comorbidità nel ricevente. Nella Tabella 2 sono schematicamente riportati i risultati ottenuti con il trapianto in alcune malattie ematologiche. La Figura 1 mostra i risultati in 115 pazienti talassemici sottoposti a TMO nel Centro di Pescara. Il follow-up mediano post-trapianto di questi pazienti era di 15 anni (range, 1 - 24 anni). La Figura 2 descrive i risultati ottenuti sempre a Pescara in alcune malattie ematologiche maligne. Nel corso degli anni le indicazioni sono di certo cambiate. In tal senso è esemplificativa

la leucemia mieloide cronica, che fino alla fine degli anni '90 costituiva indicazione assoluta al trapianto. Grazie all'avvento di nuovi farmaci cosiddetti intelligenti (inibitori della tirosinchinasi quali Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) l'indicazione al trapianto è completamente cambiata al punto che oggi solo per alcuni pazienti non responsivi alla terapia con inibitori il trapianto viene posto come indicazione primaria. Per le altre malattie ematologiche che più comunemente necessitano di trapianto come le leucemie acute, l'indicazione trapiantologica si è sempre più ristretta, soprattutto per i pazienti in prima remissione. Molti studi sono stati effettuati e molti altri sono in corso per individuare i fattori di rischio, in particolare la citogenetica e la biologia molecolare, per individuare quali pazienti devono essere precocemente sottoposti a TMO e quali possono invece attendere in quanto candidati a guarigione con la sola chemioterapia. Un discorso a parte merita la talassemia major, malattia del tutto particolare in quanto trattabile con ottimi risultati con la terapia convenzionale (trasfusioni e ferrochelanti). I pazienti ben trattati con la terapia convenzionale hanno infatti un'aspettativa di vita molto lunga, in alcuni casi di molti decenni. E' evidente che una terapia potenzialmente pericolosa per la vita come il TMO, sia pure in una bassa percentuale di casi (<10% nei casi più favorevoli), e che offre una probabilità di guarigione definitiva anche superiore al 90%, deve essere attentamente valutata dal paziente, se adulto, o dai genitori in caso di bambini, e messa a confronto con i risultati della terapia convenzionale.

Cosa si intende per compatibilità?

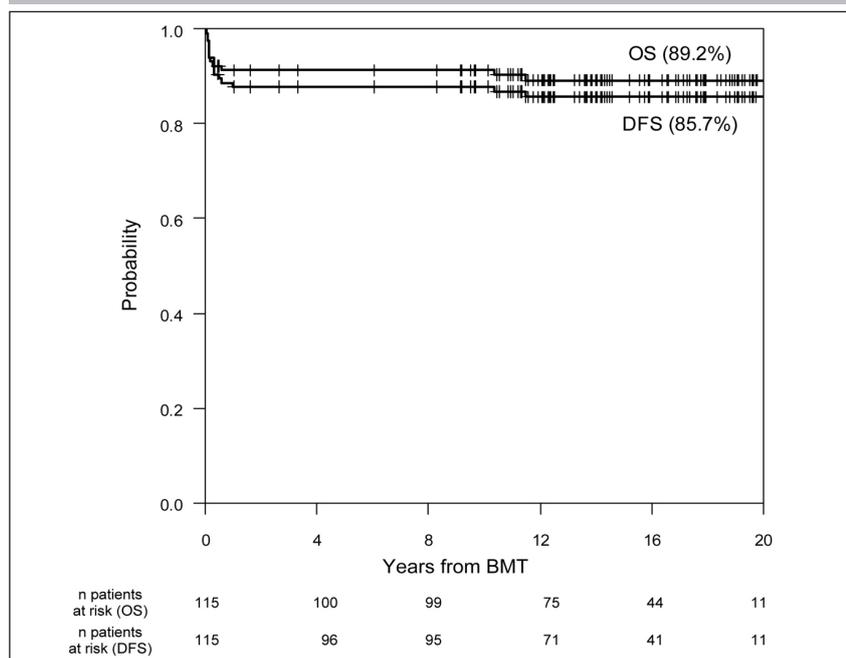
Il requisito fondamentale per il successo del trapianto midollare è che il paziente ed il donatore siano geneticamente uguali, ossia condividano gli antigeni di istocompati-

Tabella 2: Decorso e risultati del trapianto di midollo osseo in alcune malattie selezionate.

	% TRM 100 giorni	% DFS 5 anni
TRAPIANTO AUTOLOGO		
<i>LnH a grandi cellule diffuso</i>		
• In prima recidiva chemiosensibile	3-5	45-50
• In seconda recidiva chemiosensibile	5-8	30-35
• Refrattario	10-20	5-10
TRAPIANTO ALLOGENICO		
<i>Leucemia mieloide acuta</i>		
• In prima remissione	10-15	55-65
• In seconda remissione	10-20	40-50
• Refrattaria	30-40	10-20
<i>Leucemia mieloide cronica</i>		
• In prima fase cronica	10-15	70-80
• In fase accelerata	15-20	35-40
• In crisi blastica	35-45	5-15
<i>Leucemia linfoblastica acuta</i>		
• In prima remissione	10-15	50-60
• In seconda remissione	10-20	40-50
• Refrattaria	30-40	5-10
<i>Talassemia major</i>		
• In bambini in fase precoce	5-10	90-95
• In adulti in fase tardiva	15-20	70-80

TRM = transplant-related mortality (mortalità legata al trapianto); DFS = disease-free survival (sopravvivenza libera da malattia, guarigione)

Figura 1: Curva attuariale di sopravvivenza globale (OS) e di sopravvivenza libera da malattia (DFS) calcolata secondo Kaplan Meyer in 115 pazienti affetti da talassemia major (età mediana 9 anni, range 1 - 28) sottoposti a trapianto di midollo osseo a Pescara.



bilità, che nell'uomo prendono il nome di antigeni HLA (Human Leukocyte-System A).

Gli antigeni HLA sono proteine che si trovano sulla membrana delle cellule e sono specifici per ogni individuo. La valutazione del grado di compatibilità si fa mediante un esame, chiamato **tipizzazione HLA**, attraverso la quale si studiano le caratteristiche genetiche del donatore e del ricevente. Per eseguire la tipizzazione HLA è sufficiente un semplice prelievo di sangue per avere a disposizione le cellule su cui eseguire analisi di laboratorio rivolte a identificare i geni HLA.

Perché servono donatori di midollo osseo?

Statisticamente su 100 pazienti eleggibili al TMO soltanto 30 dispongono di un donatore familiare compatibile, di solito un fratello o una sorella, e possono dunque essere sottoposti a trapianto nelle migliori condizioni possibili da un punto di vista immunologico. Questo dato sul piano pratico si traduce nel fatto che ogni anno in Italia circa 700 pazienti, molti dei quali bambini, hanno necessità di essere sottoposti a trapianto e non dispongono di un donatore geneticamente idoneo. Già da alcuni anni pertanto tale constatazione ha spinto gli ematologi a cercare il donatore al di fuori dell'ambito familiare. I risultati soddisfacenti ottenuti ricorrendo a donatori non consanguinei hanno portato, nonostante l'estrema difficoltà nel reperire soggetti con caratteristiche genetiche simili a quelle del paziente, al fiorire in tutto il mondo di Registri Nazionali di potenziali donatori di midollo. Tali organizzazioni costituiscono delle vere e proprie banche dati che, collegate fra loro in una rete internazionale, rendono accessibile ad un singolo paziente un pool di donatori estremamente ampio. Anche in Italia è stato avviato, sulla spinta di diverse Società Scientifiche interes-

sate alla materia (Società Italiana di Ematologia, Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti, Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica, Società Italiana di Immunoematologia e Trasfusione del Sangue), un programma denominato **“Donazione di Midollo Osseo”** ed esiste, dal 1989, un Registro Nazionale (IBMDR, Italian Bone Marrow Donor Registry) con sede a Genova presso il Laboratorio di Istocompatibilità dell'E.O. “Ospedali Galliera”. Esso ha lo scopo di procurare ai pazienti ematologici in attesa di trapianto ma privi del donatore ideale (il fratello HLA-identico) un volontario, estraneo alla famiglia, con caratteristiche immunogenetiche tali da consentire l'atto terapeutico con elevate probabilità di successo. Al momento oltre 300 mila sono i donatori volontari italiani e oltre 11 milioni quelli in tutto il mondo.

Il donatore, al momento dell'iscrizione, deve avere un'età preferibilmente compresa tra i 18 e i 35 anni. Il sesso è indifferente. È opportuno che egli sia sano o comunque non affetto da malattie croniche di qualche importanza a carico dei principali organi o apparati. Allorché il candidato donatore soddisfa tutte le regole del reclutamento, egli viene caratterizzato (tipizzato) per gli antigeni HLA mediante un semplice prelievo di sangue e rilascia il consenso informato per essere incluso nella banca. I suoi dati genetici vengono registrati su un archivio informatico e trasferiti, attraverso il registro regionale, al registro nazionale. Da quel momento il donatore

rimane in attesa di una chiamata che potrebbe giungere magari dopo qualche giorno o addirittura mai. La chiamata da parte del registro di appartenenza è vincolata alla riscontrata apparente compatibilità con un paziente in lista d'attesa presso uno dei tanti centri di trapianto sparsi nel mondo. Quando viene identificato un donatore compatibile secondo gli standard IBMDR (rispondente cioè ai requisiti minimi di compatibilità stabiliti nelle linee guida), il Centro Trapianti richiede un campione ematico del donatore e provvede all'esecuzione dei test di compatibilità finale mediante la tecnica del DNA. In questa fase anche la tipizzazione del paziente deve essere confermata. Il volontario non consanguineo si ritiene selezionato quando i test finali avvalorano il grado di compatibilità tra donatore e ricevente e il Centro Trapianti esprime, su apposita modulistica, l'intenzione di voler eseguire il trapianto con il sangue midollare di quel donatore. Sul volontario prescelto, una volta ottenuto il suo definitivo consenso, vengono effettuati una serie di esami a tutela della sua salute e di quella del ricevente. Solo quando il Centro Donatori e il Centro Prelievi, cui afferisce il donatore, ritengono che lo stesso sia idoneo al prelievo di sangue midollare, il Centro Trapianti che ha in cura il paziente può iniziare il regime di condizionamento e tutte le procedure necessarie sul ricevente per prepararlo al trattamento trapiantologico. La donazione del midollo osseo o delle cellule staminali periferiche avviene sempre in assoluto anonimato e presso il centro più

vicino al luogo di residenza del donatore. Mai il donatore si reca nell'ospedale di appartenenza del paziente. Il midollo prelevato viene inviato con il mezzo più celere possibile al paziente che, già sottoposto alla terapia di condizionamento, è in trepida attesa del prezioso materiale midollare.

Futuro

Al momento, il TMO rappresenta la migliore terapia per molte malattie ematologiche. Studi prospettici e multicentrici sono rivolti in particolare ad individuare la terapia di condizionamento più favorevole per la riuscita del trapianto (condizionamento ablativo o a ridotta intensità, quest'ultima impropriamente detta minitrapianto). L'impiego di citochine antagoniste o di geni suicidi o l'infusione di linfociti T-regolatori possono ridurre l'incidenza e la gravità della GvHD, mentre la migliore conoscenza dei polimorfismi genetici coinvolti nel suo sviluppo possono aiutare a prevenire questa temibile complicanza post-trapianto. Le cellule staminali embrionali potrebbero diventare una sorgente di cellule staminali emopoietiche. I problemi legati alla istocompatibilità potrebbero essere risolti mediante istituzione di apposite banche di linee cellulari embrionali o creando linee cellulari staminali individualmente compatibili. La bioingegneria relativa alle cellule staminali embrionali potrebbe eliminare la necessità della tipizzazione HLA, così come la necessità di procurare cellule staminali emopoietiche e la necessità di terapia di preparazione al trapianto.

MARCO VIGNETTI
Direttore Centro Dati
GIMEMA

Convegno AIL - 21 Giugno 2013 - Pescara - II parte - ricerca

Il Volontariato dell'AIL: Finanza etica e Ricerca

Moderatore Dottor Giuseppe Fioritoni – Questa seconda parte del convegno è dedicata alla ricerca, che rappresenta uno degli obiettivi primari dell'AIL, con uno slogan che a me è particolarmente caro e che appartiene alla campagna del 2004: “Il futuro che c'è, la vita comincia dalla ricerca”.

Questo ha rappresentato un messaggio importantissimo per me ma anche per tanti pazienti affetti da queste malattie che vedono nella ricerca una luce di speranza verso un futuro migliore. L'AIL è anche il principale sponsor del GIMEMA. Il GIMEMA è il Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. Grazie a questo gruppo importantissimo di ricerca, uno dei più importanti del mondo, lo dico con grande orgoglio perché anche noi come Centro di Pescara siamo parte attiva nel lavoro che questo gruppo svolge, l'ematologia italiana, è sicuramente la seconda potenza al mondo dietro la corazzata americana. Considerate quali possono essere i fondi che ha a disposizione la ricerca americana rispetto a quelli a disposizione della ricerca italiana. Bene la produzione scientifica italiana è di altissimo valore e questo proprio grazie al GIMEMA che è il gruppo promotore di protocolli internazionali di altissimo valore.

L'altro messaggio che volevo dare è che questa sfida contro le malattie del sangue non può essere condotta solamente dai medici, dagli infer-

mieri, dai ricercatori. Sicuramente ci deve essere una partecipazione attiva da parte di tutta la cittadinanza, di tutta la popolazione, perché la salute è un bene irrinunciabile per il quale ognuno di noi deve combattere col massimo delle proprie energie, delle proprie forze, delle proprie risorse anche per essere pressione di opinione su chi governa questo paese, su chi deve garantire appunto che ci sia un'assistenza di qualità e una sanità di qualità anche grazie alla collaborazione delle associazioni di volontariato. Adesso vorrei chiamare il primo relatore, un amico sincero, un ricercatore eccellente, il professor Marco Vignetti, Direttore del Centro Dati del GIMEMA il quale ci farà un resoconto sulle attività svolte dal GIMEMA negli ultimi 10 anni.

Professor Marco Vignetti – Non vorrei sembrare troppo retorico però ti ringrazio per avermi invitato, è stato veramente un onore, vista anche l'occasione molto particolare. E' un grande piacere essere qui a Pescara, non è la prima volta, ci torno sempre con grande gioia perché trovo persone particolarmente calde e particolarmente motivate. Ed ora, se me lo consenti, rubo due minuti per dire una cosa di te.

A me è capitato qualche anno fa, in una situazione purtroppo triste, di dover esaminare delle cartelle cliniche su un caso di una bambina di 6

o 7 anni giunta in condizioni di emergenza all'Ematologia di Pescara per una leucemia acuta. Notai con sorpresa che, nonostante fosse una notte di una domenica, ed anche il lunedì e la notte successiva, tra i diversi medici che hanno agito nel tentativo di salvarle la vita - la notte, il giorno dopo, la notte del giorno dopo - c'eri sempre tu in prima persona. Questa cosa mi ha colpito perché eri comunque il direttore. E' un segnale fortissimo, perché in questo mondo medico occidentale, in cui il medico sta perdendo - solo raramente per colpa sua - il rapporto diretto con il malato (il “dottore” non esiste quasi più), in questo mondo in cui esistono sempre più solo dei professionisti troppo “professionisti” e poco “Dottori”, la testimonianza di questo tuo impegno personale, a prescindere da chi altro già ci fosse di turno, con il responsabile della struttura sempre presente anche nei momenti “scomodi” a coordinare ed a prendersi la responsabilità diretta delle decisioni più difficili, rappresenta un messaggio per tutti i medici, pieno di un grande valore intangibile, che ha una ricaduta su tutti. Ci sono istituti più prestigiosi, in città più grandi dove queste cose da molti anni non accadono più.

Ora passiamo al tema della mia presentazione. Non parto da 10 anni fa, parto dal 1978: come vengono spesi questi soldi che l'AIL raccoglie? In parte, una quota dal 5

per mille, il 10% del cinque per mille, grazie a quello che è stato quasi un blitz del professor Mandelli, ancora una volta grazie a lui, in un Consiglio di Amministrazione AIL è stato deciso che il 10% di ciò che viene raccolto dall'AIL nazionale col 5 per mille viene devoluto al GIMEMA.

Il GIMEMA che cos'è? Come utilizza questi fondi e tutti gli altri che riceve? Anzitutto vi dico che questo 10% significa in pratica circa mezzo milione di euro all'anno ed è una cifra quindi molto consistente, fondamentale per spingere la ricerca italiana, che come dicevamo prima è al secondo posto nel mondo in questo momento, dopo gli Stati Uniti. Noi abbiamo fatto ricerche che ci hanno portato ad essere considerati, nell'ultimo congresso mondiale dell'American Society of Hematology che c'è stato l'anno scorso a dicembre negli Stati Uniti, al secondo posto nella ricerca in ematologia. Bisogna essere molto orgogliosi di tutto questo.

Rapidamente vi racconterò un po' di cose su come nasce il GIMEMA. Il GIMEMA nasce con i primi tentativi di collaborare, trent'anni fa, alla ricerca clinica, che, possiamo documentare, era già presente almeno cinquant'anni fa, da quelle documentazioni importantissime per noi che è PUBMED, il registro delle pubblicazioni scientifiche del mondo, in campo di ricerca medica biologica. Nasce all'interno dell'università. Questo è un concetto fondamentale che ritorna con il discorso del finanziamento etico della ricerca, perché la ricerca, che oggi come oggi molti concepiscono come l'industria farmaceutica multinazionale, in realtà nasce nelle università, e soltanto negli anni '70 arriva l'Industria, attraverso una rivoluzione industriale che ha portato a sviluppare farmaci molto efficaci. Considerate che fare il medico fino a meno di 100 anni fa voleva dire non avere un farmaco a disposi-

zione, poi sono arrivati la penicillina, l'aspirina, gli altri antibiotici e i vaccini, ma diciamo che nell'industria la ricerca comincia a partire negli anni '70. E questo ha portato alla necessità di imporre delle regole molto accurate per disciplinare questa ricerca, perché è chiaro che laddove c'è un interesse economico molto forte di sviluppare nuovi farmaci che chiaramente hanno un obiettivo economico di fare introito c'è bisogno anche di una accurata sorveglianza sulle metodologie per sviluppare questi nuovi farmaci perché altrimenti si potrebbe pensare che ci sono gruppi economici che lo fanno soltanto per guadagnare di più. Da qui le regole molto severe quando si fa una ricerca nell'uomo. Tra l'altro nei giorni scorsi ho letto sul giornale di una piccola industria che stava commercializzando un farmaco pediatrico in supposte in cui non c'era principio attivo. L'avete letto? Quindi il fatto che ci siano delle regole molto severe, anche se noi medici a volte ci sentiamo ingabbiati da queste regole, che vanno a verificare come viene condotta una ricerca, verificando quello che viene dichiarato, è giusto.

Che ci sia un'agenzia in Italia che si chiama Agenzia per il Farmaco che va a fare le ispezioni, e controlla, è giusto, non dobbiamo dire "ah, ci impediscono di andare avanti", perché altrimenti i rischi che si corrono sono quelli. E' chiaro che queste regole, applicate ad una industria multinazionale multimiliardaria, beh loro sono in grado di mettere su dei sistemi di controllo della qualità, hanno il personale dedicato per cui possono facilmente andare incontro all'escalation di organizzazione e di investimenti che servono per riuscire a continuare a lavorare con regole molto severe. Un gruppo accademico può avere delle difficoltà. Allora ci dobbiamo chiedere: ma l'industria e i ricercatori accademici hanno gli stessi obiettivi? A nostro avviso no. La ricerca accademica ha degli obiettivi più di met-

tere a punto delle strategie terapeutiche, che di cercare un nuovo farmaco, e questo è esemplificato dalle attività, dai lavori che ha portato avanti il GIMEMA.

Il GIMEMA nasce essenzialmente nel 1982 in nove centri, tra i quali primi nove centri che hanno fondato GIMEMA c'è Pescara col professor Torlontano, ed era chiamato Gruppo Italia Meridionale perché era essenzialmente formato da centri dell'Italia meridionale, escluso Torino, perché i centri del nord snobbavano molto questo modo di collaborare, c'era un atteggiamento molto più centripeto, nel senso che ogni centro voleva diventare un centro di eccellenza da solo. L'idea vincente invece è stata quella di iniziare a fare la rete, questa famosa rete che ritorna anche per la ricerca. Nel 1982 sono partiti i primi protocolli cooperativi, il numero dei centri aumenta, il nome cambia, da Gruppo Italia Meridionale diventa Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto perché ci sono anche centri del nord che cominciano a partecipare.

Nel 1988 si comincia, sempre per intuizioni di persone che hanno visto lontano, una collaborazione internazionale. Oggi come oggi fare una ricerca senza una collaborazione internazionale non ha senso, è una cosa ridicola che uno fa tanto per dire "sto facendo ricerca" perché bisogna essere strettamente interconnessi con tutte le attività di tutti i gruppi almeno a livello europeo. L'EORTC è il gruppo di riferimento che non solo ci permise di collaborare con centri del resto d'Europa, ma ci insegnò a lavorare in un modo che effettivamente era professionalmente superiore a quello allora usato da noi. Nel '96, quindi vedete già molti anni fa, ancora rete ma questa volta non sui pazienti ma nei laboratori. La ricerca si fa capendo che il laboratorio diventa sempre più importante nella ricerca, e ognuno non può avere il suo laboratorio di

eccellenza, l'idea di sviluppare una rete mettendo dei laboratori chiave interconnessi tra di loro, e spedire i campioni, per cui il paziente si ricovera in un centro X che magari non è un centro all'avanguardia e non ha degli esami fatti allo stato dell'arte ma non ha importanza perché c'è questa rete, e i campioni partono, entro 24 ore arrivano al laboratorio di riferimento e quel paziente verrà diagnosticato e trattato come se fosse nel centro migliore d'Italia. E tutto questo basato su che? Su una collaborazione tra persone, GIMEMA c'era, ma non esisteva perché non c'era nulla, era solo un nome, persone che si riunivano, a spese loro, a volte magari con la sponsorizzazione delle spese di viaggio da parte di un'industria farmaceutica, per collaborare. E allora si capì che era importante creare una persona giuridica, una forma giuridica e così nel '98-'99 è stato fatto un atto costitutivo e una fondazione, che in questo momento è una fondazione privata di ricerca, ONLUS, che si chiama Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, tagliando via quel "Maligne" perché ormai la ricerca di ematologia si occupa anche di patologie che non sono maligne.

Una delle cose positive che ci sono nel campo delle malattie del sangue è che, a differenza di quello che è per gli oncologi, non ci sono solo malattie drammatiche ma ci sono anche le anemie o le piastrinopenie dove è importante comunque fare ricerca, essere all'avanguardia. Il GIMEMA è stato riorganizzato complessivamente nel 2004 creando dei gruppi di competenza: un gruppo sulle leucemie acute, un gruppo sulla mieloidi cronica, affidati a chi? Alle persone che in quel momento avevano la maggiore competenza, la maggiore motivazione a fare ricerca in quel campo, e che poi di fatto più o meno sono rimaste le stesse. A quei gruppi che vedete si sono aggiunti poi nel corso degli anni altri tre gruppi di

cui ben due gruppi dedicati alle patologie non oncologiche, non maligne, le piastrinopenie, le emostasi e trombosi, e un gruppo fondamentale dedicato alla qualità di vita. Questo gruppo che è stato affidato a un giovane ricercatore italiano che era andato all'estero a lavorare a Bruxelles perché in Italia non c'era lavoro e che a un certo punto, sulla base del passa parola, abbiamo saputo che aveva intenzione di tornare in Italia, questo ragazzo aveva 34-35 anni quando è tornato qui. Dopo 5 anni di esperienza all'EORTC in cui aveva acquistato un prestigio internazionale notevole, è tornato in Italia a lavorare nel GIMEMA, accettando di venire per... questo è un discorso che qualcuno ha fatto, gli stipendi che si devono dare a persone che sono dei professionisti ma che non possono essere degli stipendi. Mi ricordo ancora che aveva avuto un'offerta dalla New York University che dava un posto di lavoro anche a sua moglie e gli dava un contratto con laboratorio dedicato, contratto che gli dava sui 150.000 dollari all'anno per i primi 5 anni, e naturalmente anche l'abitazione. Lui è venuto da noi perché voleva tornare a Roma a vivere in Italia, ma per uno stipendio che è un terzo circa di quello che avrebbe potuto avere lì e nessuna, naturalmente, nessuna altra facilitazione (tipo abitazione o posto di lavoro per la moglie). E questo perché l'ha fatto? perché è motivato, perché è orgoglioso, e perché è felice di poter condurre dall'Italia una ricerca italiana che in questo momento nel campo della qualità di vita in ematologia è all'avanguardia nel mondo. Ha messo su degli studi da solo a cui partecipano - oltre gli europei - gli australiani, i giapponesi, i cinesi e tutto questo nasce da una motivazione, da un impegno che è lo stesso che poi troviamo nei volontari. E' sempre lì il discorso, trovare un gruppo, una rete di persone motivata, che collabora. Fino ad allora il GIMEMA

viveva sui fondi raccolti dal professor Mandelli, da ciò che dava qualche azienda farmaceutica, però a un certo punto era diventato una struttura troppo grande, non ce la facevamo più, e quindi è iniziata questa stretta collaborazione con l'AIL e con la ricerca di fondi tramite soprattutto molte raccolte televisive, che hanno avuto un ruolo fondamentale.

E quindi abbiamo iniziato a fare anche quelli che si chiamano i protocolli di fase 1, cioè i protocolli di ricerca più avanzata, quella in cui si fa uso dei farmaci più innovativi, quei farmaci nuovi per i quali si dice che in Italia arrivano sempre alla fine dello sviluppo. Perché arrivano alla fine? Le motivazioni anche corrette, abbiamo accennato prima ai molti controlli che giustamente l'Agenzia fa sul Farmaco prima di inserirlo nel Sistema Sanitario Nazionale e accettare di pagarlo, ma arrivano alla fine anche perché spesso e volentieri non c'è un substrato recettivo da parte dei ricercatori medici italiani. Il GIMEMA rappresenta un'organizzazione affidabile per le grandi industrie farmaceutiche: se hanno un farmaco nuovo si fidano a darlo ai ricercatori del GIMEMA perché lo usino sui pazienti in Italia perché sanno che lo faremo in maniera assolutamente corretta, seguendo tutte le procedure che sono necessarie per garantire la sicurezza dei pazienti, perché se uno lo fa in maniera non rigorosa... e magari fa degli errori, quel farmaco che potrebbe essere magari un farmaco validissimo ma viene immediatamente catalogato come farmaco "pericoloso". E questo è grave per l'azienda farmaceutica, ma è pericoloso soprattutto per i pazienti perché si rischia di perdere un farmaco valido perché è stato sperimentato nel modo sbagliato.

Allora avere un'organizzazione professionalmente valida, certificata, per fare la sperimentazione clinica nell'uomo, è una garanzia, per cui se noi andiamo a parlare con la Novartis, con la Bristol, con la Cel-

gene, e diciamo: c'è questo farmaco che è nuovo e in Italia non è ancora registrato, non è ancora a disposizione del Sistema Sanitario Nazionale, ma voi, nel frattempo, ce lo date per utilizzarlo sul protocollo controllato nei pazienti con quelle patologie? Loro ce lo danno, e i pazienti italiani ricevono farmaci innovativi molto prima che questi non gli arrivino dal Sistema Sanitario Nazionale. Infine, la cosa fondamentale è la formazione, alla quale siamo arrivati negli ultimi anni, e che adesso vediamo un pochino di corsa.

Ecco qualche risultato: qualche diapositiva per dire i progressi. Questa è una patologia per la quale in molti anni un po' di progressi sono stati fatti, ma non tanti, vorremmo fare molto di più. E' la leucemia linfoblastica acuta dell'adulto. I risultati sono migliorati, un pochino, però non è ancora arrivato nessun magic bullet, nessun farmaco veramente efficace, che ne abbia cambiato la storia, come invece è avvenuto in questa forma di leucemia linfoblastica acuta dell'adulto, e ancor più nella leucemia mieloide cronica, dove il magic bullet è stato scoperto nel 1999 ed è entrato nell'uso e la sopravvivenza è cambiata in una maniera veramente drammatica, rivoluzionaria. E questo è stato il risultato di ricerche collaborative dell'industria e del mondo accademico.

Poi mi fermo un attimo e concludiamo questa presentazione del GIMEMA, perché a questa ricerca ha partecipato anche il Centro di Pescara, perché è una ricerca nata e inventata in Italia, da ricercatori italiani, e come vedete ha cambiato la storia del trattamento dei pazienti con leucemia acuta promielocitica. Avere una leucemia acuta promielocitica, nel 1970-80, voleva dire avere una malattia che rischiava di farti morire più del 50% dei pazienti in una settimana o in un mese perché c'era una sindrome emorragica molto forte ed era una malattia molto aggressiva.

Oggi come oggi c'è un protocollo messo a punto dal gruppo GIMEMA che guarisce fino al 90% dei pazienti, cioè 9 pazienti su 10 con questa leucemia guariscono. Guariscono anche se sono anziani, di 60, 70, 80 anni perché il gruppo che ha messo a punto l'ultimo protocollo GIMEMA per la leucemia acuta promielocitica ha deciso di utilizzare, ha provato, ha investito su due farmaci che non sono chemioterapia, che di fatto sono, pensate, un derivato della vitamina A, l'acido trans-retinoico, e l'arsenico, il vecchio, vecchissimo arsenico. Sulla base di osservazioni fatte da chi? Da paesi poveri, dalla Cina, che non aveva i soldi per comprarsi i farmaci chemioterapici e quindi usava dei farmaci a portata del portafoglio dello stato cinese. Sono venuti fuori dei risultati tali per cui in questo momento l'Italia, in collaborazione con un gruppo tedesco, sta pubblicando i risultati di questo protocollo che cambieranno, in realtà hanno già cambiato perché i risultati già si conoscono ovviamente, il modo di curare questa malattia in tutto il mondo, perché per la prima volta verrà curata una leucemia acuta senza chemioterapia ma soltanto con l'associazione di due farmaci non chemioterapici, e che quindi possono essere dati anche alle persone più anziane.

Com'è cresciuto GIMEMA in questi anni? Ecco, questo è il personale del centro dati del GIMEMA, quelli che fanno in modo che tutte queste sperimentazioni cliniche partano, si completino, e che poi vengano fatte le analisi statistiche. Siamo arrivati ad oltre 22-23 collaboratori, tra persone a tempo indeterminato e persone a tempo determinato. Quindi questa ricerca non profit, questo modo di fare ricerca indipendente, in un paese in cui i posti di lavoro si perdono, è anche un modo per aumentare i posti di lavoro, perché i nostri posti di lavoro aumentano e c'è bisogno di altra gente. Nel 2001 c'erano 4 persone, nel 2012

abbiamo visto ce ne sono quasi 25 con questa suddivisione: l'aspetto regolatorio, cioè quello che si occupa di fare attenzione a che le cose vengano fatte nel modo corretto, che non ci siano rischi per i pazienti, oggi come oggi raccoglie ben 7 professionisti. Questo è il budget del GIMEMA per le spese dedicate al personale e le spese complessive dedicate alla realizzazione dei protocolli di ricerca. Nel 2011-2012 erano 2200-2300 €, come vedete le spese del personale sono salite fino al 2008-2009, dopo di che si sono stabilizzate, mentre l'attività di ricerca ha continuato a crescere.

Da dove derivano i nostri fondi? I nostri fondi derivano per più della metà dall'AIL, attraverso il 5 per mille, questi sono quelli del 2012, attraverso le raccolte straordinarie del professor Mandelli, chiedendo ai centri di fare dei versamenti all'AIL per mandare avanti la ricerca del GIMEMA, e una parte non trascurabile, circa un terzo, dalle aziende farmaceutiche, che erogano questi fondi attraverso contratti dedicati per le sperimentazioni cliniche che però vengono condotte dal GIMEMA, e che è GIMEMA a gestire e decidere. E questo è un aspetto anche abbastanza importante del discorso del finanziamento etico per le sperimentazioni cliniche, perché voi pensate che questa famosa nuova strategia terapeutica che è stata dimostrata e identificata dal GIMEMA e che adesso probabilmente diventerà lo stato dell'arte in tutto il mondo per il trattamento di quella patologia, è stata fatta senza alcun finanziamento da parte di nessuno, soltanto con fondi dell'AIL e del GIMEMA stesso. Allora questa è una piccola osservazione, provocazione che magari andrebbe fatta anche in altre sedi, sull'aspetto e sulla tensione dei Comitati Etici all'approvazione dei protocolli. Noi ci troviamo spesso e volentieri a vedere i Comitati Etici che storcono il naso e approvano con diffi-

coltà dei protocolli condotti da gruppi indipendenti come il GIMEMA, quando vedono che c'è un forte finanziamento, un contributo da parte dell'industria farmaceutica, perché dicono, se questa industria farmaceutica sta mettendo 100-500.000 € su questo progetto, allora ne avrà un tornaconto. E noi a spiegare che no, è semplicemente che noi siamo riusciti a negoziare fino a convincerli a darci un finanziamento, perché, noi faremmo questa ricerca, ma non c'è nessun tornaconto, se non il fatto di poter realizzare una ricerca che altrimenti non riusciremmo a fare. E magari un protocollo che non viene finanziato, e che quindi viene finanziato solo con le raccolte fondi dell' AIL, il Comitato Etico lo passa immediatamente, senza osservazioni. E allora noi in realtà ci diciamo: ma quando noi alla fine di questo progetto analizzeremo i risultati e vedremo che l'Aspirina è molto efficace per curare il raffreddore, e lo pubblichiamo perché tutti possano usufruire di questi risultati brillanti, alla fine l'Aspirina la gente l'andrà a comprare in farmacia, e chi la produce guadagnerà di più. E allora è etico che questa ricerca sia stata fatta senza che quell'industria farmaceutica abbia contribuito nemmeno con 50 €, oppure è più etico che un gruppo forte, veramente no-profit, abbia il potere politico e economico di imporre all'industria farmaceutica di mettere in gioco una parte dei suoi ricavi per finanziare delle sperimentazioni indipendenti, perché comunque poi in un modo o nell'altro quei ricavi, se le cose vanno bene, verranno comunque recuperati? E' chiaro che la risposta è che il secondo meccanismo è il più virtuoso, il più corretto, però questo è un aspetto che ancora facciamo fatica a comprendere e con il quale dobbiamo lottare, tant'è che determinati protocolli importanti si fermano per cattiva comprensione da parte di alcuni Comitati Etici. Ecco, su quest'ultima diapositiva io

concludo la mia presentazione, con la massima trasparenza può dimostrare come arrivano i fondi al GIMEMA e come poi sono stati utilizzati. Grazie

Moderatore – Possiamo rivedere la diapositiva della struttura, ne è apparsa una sul centro di elaborazione, molto bella.

Professor Vignetti – Questo era parte della fabbrica di pasta Pantanella, in particolare qui c'era un biscottificio, che un sindaco di Roma, Veltroni, diede al costruttore romano Caltagirone da ristrutturare, a condizione che una parte venisse donata alla città. Anche queste sono operazioni etiche, e così una parte importante di questa struttura è stata donata per l'AIL, qui si trova la sede nazionale dell'AIL, e un'altra parte di questo esibiscottificio, sempre dell'AIL, è stata adibita a sede del centro di gestione delle sperimentazioni cliniche del GIMEMA, e così nel corso degli anni dalla classica stanzetta siamo arrivati a questa sede, che sta cominciando a diventare piccola.

Moderatore – Grazie del racconto, l'importante è che le persone sappiano quali sono i processi che portano all'approvazione di un farmaco, all'elaborazione di un protocollo, e quindi la partecipazione dei cittadini a questi processi credo che sia di fondamentale importanza proprio per vincere questi ostacoli, queste resistenze, queste lobby e questi interessi anche...

Professor Vignetti – Dietro ogni processo, ogni controllo, ci sono sempre le persone, alla fine o mettiamo dei controlli esasperati per difenderci da tutto, con il rischio però di bloccare tutto, oppure eliminiamo i controlli e ci troviamo rischi altissimi. Quindi alla fine è sempre il buonsenso e la sensibilità dell'essere umano che fa la differenza.

Voce femminile – Mi inserisco perché vorrei dire una cosa, che credo di aver capito, e cioè che tra le fonti di finanziamento del GIMEMA, il dottor Vignetti mi correggerà se sbaglio, c'è l'AIL indubbiamente, però c'è una cosa che mi piacerebbe aver modo di capire meglio, che credo somigli un po' al nostro "adotta una stella" di cui ci ricordava prima il collega, che si chiama "adotta un progetto". E' giusto? Ci spiega bene in cosa consiste?

Professor Vignetti – "adotta un protocollo", è vero. E' stata un'idea della dottoressa Paola Fazi, che è la mia collaboratrice storica. Di fatto, quando si dice la trasparenza, la necessità per il donatore di sapere cosa sta facendo, di avere chiare le idee su come vengono impiegati i soldi che si donano, nella ricerca questo diventa difficilissimo, perché vai a spiegare in 5 minuti in televisione durante la raccolta fondi che ti servono dei fondi per fare un progetto di ricerca che magari dura 5 anni, e i cui risultati verranno pubblicati tra 6 o 7, tornando a spiegare che cosa hai fatto con quei fondi nel primo anno. E' chiaro che è possibile da un punto di vista scientifico fare una relazione, ma dare un messaggio che sia comprensibile per la gente comune che sta dall'altra parte è difficile, quindi poi alla fine viene finanziato più facilmente il residence o l'assistenza domiciliare. Allora l'idea che abbiamo avuto è: il protocollo è un progetto ben preciso, con un titolo "per curare la leucemia linfoblastica acuta nell'adulto da 18 a 40 anni con questi nuovi farmaci". Vogliamo vedere se i risultati sono migliori di quello che si otteneva finora. E' un documento, è qualcosa di tangibile, ci sono dei numeri dentro, e quindi noi possiamo dire alle persone: ci servono 500.000 € per poter realizzare questo protocollo, volete adottarlo, o in tutto o in parte? Di solito in parte, ovviamente, e allora arrivano dei contri-

buti dedicati a questo. E poi è anche facile riuscire a dare un riscontro, perché poi uno può proprio far vedere in maniera molto trasparente quei 500.000 € a cosa sono serviti. E quindi sì, “adotta un protocollo” che sta in pratica per il momento essenzialmente su queste due “fettine”, è così.

Hai ragione, è una cosa molto efficace. Lei ha detto giustamente che la gente si aspetterebbe che quando vede più organizzazioni che si occupano della stessa cosa, perché non si coordinano e via dicendo. Ed è buon senso, è corretto, ed è una cosa per cui noi ad esempio combattiamo da sempre. Però c'è un discorso dietro, che secondo me bisogna spiegare e che la gente è in grado di comprendere: che tutte queste organizzazioni, queste attività si basano quasi sempre su un'iniziativa di base e su motivazioni personali, su storie personali, che è difficile sradicare, e che sono un patrimonio intangibile che si rischia di perdere. Quando si fa una fusione tra due aziende, sappiamo tutti che è un massacro perché le funzioni si riducono, si dimezzano, ma soprattutto si perde l'identità delle aziende originali. Questo nel mondo del volontariato, del no profit sarebbe un suicidio – permettere che si perdano le identità e le motivazioni originali dei diversi gruppi. Quindi quello che bisogna privilegiare è la collaborazione tra organizzazioni anche piccole, più che non dire ci sono io, che sono più grande o che sono arrivato prima,

quindi tu lasciami lavorare e fai altro. Altro discorso purtroppo è come reagire con quelli che, in malafede, cercano di infiltrarsi su questa piazza, per frode; ma a quelli bisogna mandare i carabinieri.

Voce femminile - Grazie anzi dell'occasione per parlare di un tema che effettivamente è molto caro al terzo settore, cioè il discorso dell'identità di un'associazione che spesso, come lei ha ben detto, viene fuori da esperienze personali, cioè le organizzazioni vengono fondate spesso da persone che, nel caso dell'assistenza, della ricerca, comunque dei temi legati a delle malattie particolari, hanno subito delle perdite e che quindi in qualche modo si impegnano per riuscire a dare una speranza a chi sta vivendo la stessa situazione o una simile alla propria. Quindi la risorsa dell'identità culturale, valoriale delle organizzazioni anche dal nostro punto di vista va assolutamente difesa. Quello che noi sottolineiamo è la necessità del donatore di capire anche questo, cioè l'identità di un'organizzazione, che spesso nel poco tempo che hanno a disposizione le organizzazioni quando devono parlare in TV o negli spazi ritagliati di comunicazione hanno difficoltà a presentare. E quindi è solo attraverso i propri materiali, di comunicazione, attraverso gli strumenti propri di comunicazione possono spiegare bene di che cosa stiamo parlando, di cosa sta dietro un'associazione. Però dal

nostro punto di vista quello che viene richiesto non è tanto una fusione di diverse realtà, ma nell'ottica di fare delle raccolte fondi, pur difendendo le singole realtà, di farle che vadano a uno scopo che sia comune, comune alle organizzazioni che trattano lo stesso tema. Sono sicura che già questo per un donatore, cioè vedere che ci sono delle organizzazioni che cooperano per un bene comune è qualcosa che dà molta speranza e che può rassicurare un donatore un po' confuso rispetto alle scelte che deve fare.

Moderatore – Mi congratulo con la dottoressa perché questo è un argomento che io ho cavalcato e continuo a cavalcare da anni. In una piazza come quella di Pescara non ci possono essere tre associazioni che fanno la campagna per i bambini o per la leucemia. Per riuscire le associazioni mantengono la loro identità ma fanno le campagne insieme, si dividono i fondi, presentano programmi comuni, fanno manifestazioni temporizzate in modo che non ci siano sovrapposizioni. Io sostengo questo da sempre, e credo che in qualche modo quello che si è visto qui stasera con AIL e AGBE sia il frutto di una lotta e di una battaglia che io ho personalmente condotto e della quale sono veramente soddisfatto perché i due presidenti hanno accettato di portare avanti questa “convivenza”, sì, nessun matrimonio ma una sana convivenza.

WALTER BIANCHI

Presidente della Società Italiana
di Attività Regolatorie (SIAR)

Novità in farmacovigilanza

Parte prima

Il 21 marzo scorso si è svolto a Roma il *primo corso di aggiornamento*

NOVITÀ IN FARMACOVIGILANZA, realizzato in collaborazione da SIAR, SIF e SSFA.

L'evento si è svolto nell'auditorium del Ministero della salute con una folta e attenta partecipazione di partecipanti ed ha visto alternarsi sul palco numerosi relatori dell'AIFA, dell'Accademia ed esperti dell'Industria.

Dopo il benvenuto ed una breve introduzione del prof. Pier Luigi Canonico, presidente della SIF, e del dott. Walter Bianchi, presidente SIAR, la sessione del mattino è iniziata con la presentazione dello status della implementazione della nuova normativa in Italia da parte della dott.ssa Fernanda Ferrazin, coordinatore dell'Area Vigilanza Post Marketing e direttore dell'ufficio farmacovigilanza di AIFA.

La dott.ssa Ferrazin ha ricordato come per ottenere l'AIC un medicinale debba soddisfare i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, che gli studi clinici pre-marketing non garantiscono che un farmaco, una volta introdotto in commercio, abbia un beneficio superiore al rischio e che, dopo l'immissione sul mercato di ogni medicinale, le attività di FV contribuiscono alla verifica dei requisiti di qualità, efficacia e sicurezza. Gli interventi regolatori più frequenti finalizzati alla prevenzione ed alla minimizzazione del rischio sono la revisione del

riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo (restrizioni delle indicazioni terapeutiche e della posologia, aggiunta di nuove controindicazioni, aggiornamento degli effetti indesiderati), mentre meno frequenti sono le restrizioni della prescrizione, oppure la sospensione oppure il ritiro dell'AIC. Nell'ambito della relazione sono state ricordate le basi normative a cui si deve fare riferimento (Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 e s.m.i., Decreto Ministeriale 12/12/2003 (nuovo modello di scheda unica di segnalazione) e Decreto 21 Novembre 2003 (Istituzione elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo).

La dottoressa ha poi mostrato come negli ultimi anni il tasso delle segnalazioni di reazioni avverse sia costantemente aumentato ed abbia superato, per l'Italia, quello che per OMS è il riferimento standard, cioè 300 segnalazioni per milione di abitanti, anche se il tasso delle segnalazioni è molto disomogeneo con numerose regioni che non hanno ancora raggiunto tale obiettivo. Circa la nuova normativa (Regolamento (UE) 1235/2010 e Direttiva UE 84/2010), è stato sottolineato che lo scopo della medesima è di rafforzare il sistema di farmacovigilanza, consentendo una circolazione più rapida ed efficace delle informazioni sulle ADRs e stabilendo "chi" fra i vari soggetti coinvolti è tenuto a "fare cosa". La

dott.ssa Ferrazin ha infine concluso la sua relazione con la rassicurazione che, sebbene non ci siano ancora informazioni in merito alla emanazione del Decreto Ministeriale di recepimento della direttiva, il contenuto della direttiva è, comunque, già applicato.

Ha poi preso la parola la dott.ssa Carmela Santuccio (AIFA), che nella sua relazione ha evidenziato come le principali aree interessate dalle modifiche della legislazione siano quelle attinenti a ruoli e responsabilità, monitoraggio delle segnalazioni, PSUR, RMP, studi post autorizzazione e rinnovi. E' stato evidenziato che il titolare AIC deve effettuare verifiche regolari del proprio sistema di farmacovigilanza e, basandosi sulle deviazioni riscontrate, deve elaborare ed implementare un appropriato piano d'azione correttivo. Inoltre ha ribadito che l'obbligo di mantenere un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, con la precisa indicazione su dove viene custodito, si applica a tutti i medicinali, anche a quelli la cui AIC è stata ottenuta o richiesta prima dell'entrata in vigore della nuova normativa a decorrere dalla data di rinnovo dell'AIC o dal 2/21 luglio 2015. Per quanto attiene alle segnalazioni ne è stato illustrato il flusso a regime, è stato richiamato il documento EMA "Reporting requirements of Individual Case Safety Reports (ICSRs) applicable to marketing authorisation holders during the interim arrangements EMA/321386/2012 (Revision 4) 05

December 2012” e rimarcato il fatto che sono previste la registrazione e il follow-up, da parte del titolare AIC, di tutti i sospetti effetti collaterali negativi nell’Unione Europea oppure nei paesi terzi che gli vengono comunicati, sia spontaneamente dai pazienti o dai professionisti del settore sanitario, sia nel contesto di studi dopo l’autorizzazione, e la trasmissione elettronica ad EV (inclusi follow-up) di tutte le segnalazioni gravi e non gravi. La dott.ssa Santuccio ha sintetizzato il flusso delle segnalazioni per le aziende nel periodo di transizione (le ADR gravi nazionali vanno al Responsabile di FV, le ADR gravi UE ed extra UE vanno in EV, le ADR non gravi nazionali vanno raccolte e gestite nello PSUR (scomparsa del monitoraggio intensivo per effetto della nuova legislazione, nessun cambiamento per quanto attiene ai casi nazionali della letteratura). Ampio spazio e utili chiarimenti sono stati dedicati ai numerosi cambiamenti relativi agli PSUR, al sistema di gestione del rischio ed al programma RMP.

La dott.ssa *Janne Malene Kampmann (QPPV Lundbeck)* ha presentato l’esempio di come un’azienda abbia predisposto un complesso progetto per pianificare ed implementare le attività necessarie al fine di adeguarsi ai cambiamenti imposti dalla nuova legislazione. Nell’ambito della relazione sono stati illustrati in dettaglio il Pharmacovigilance System Master File (PSMF), il suo formato e contenuto, gli allegati, il suo aggiornamento ed il sistema di archiviazione; in proposito è stata richiamata l’attenzione dei presenti sul fatto che

il PSMF deve essere sempre ed immediatamente disponibile per le ispezioni e su quanto previsto per il periodo di transizione. Analogamente è stato presentato in dettaglio quanto previsto per lo PSUR e per la trasmissione degli ICSR.

Il dott. Antonio Baldassarre, (FV Amgen) ha focalizzato la sua relazione sugli studi clinici interventistici, su quelli osservazionali, sull’uso compassionevole e sui PASS, ricordando la normativa di riferimento. Nel corso della relazione sono stati riassunti gli obblighi dei promotori delle sperimentazioni cliniche interventistiche e delle organizzazioni a contratto da questi delegate per quanto attiene alle modalità di trasmissione di SUSAR/DSUR. Analogamente sono stati sintetizzati i diversi obblighi di segnalazione per le reazioni avverse e gli eventi avversi connessi agli studi prospettici e agli studi retrospettivi, e lo stesso è avvenuto per l’uso compassionevole e per i PASS.

L’avv. Michela Boero nella sua presentazione relativa al cambiamento delle responsabilità ha avvisato che la maggiore specificazione dei ruoli e dei compiti non significa automaticamente una più netta distribuzione delle responsabilità in quanto le regole operazionali delle nostre Corti sono sempre tali indurre a sommare – piuttosto che a scindere - le responsabilità dei soggetti che ruotano intorno al diritto alla salute del cittadino. L’avvocato ha rimarcato che la modifica legislativa nella definizione di reazione avversa

amplia in modo marcato i profili di responsabilità di alcuni degli attori che agiscono nell’ambito della farmacovigilanza. In particolare, in base alla precedente normativa si poteva asserire la non co-responsabilità del titolare dell’AIC, nei confronti del paziente, per danni derivanti da reazioni avverse da farmaco rivelatosi insicuro a seguito della sua somministrazione fuori indicazione, ma non ancora giudicabile come tale alla luce delle conoscenze scientifiche possedute in precedenza. Oggi invece, alla luce dell’obbligo, per tutti gli attori, di notificare qualsiasi reazione avversa (segnalazione di reazione avversa intesa in modo indipendente dal tipo di uso del medicinale), vi sarà una chiara implicazione di responsabilità del titolare dell’AIC, anche nel caso di utilizzo *off label* del farmaco, poiché lo stesso titolare sarà considerato corresponsabile, senza possibilità di invocare alcuna causa di esonero, del danno subito successivamente da un altro paziente in circostanze analoghe. Di particolare interesse le considerazioni della legale circa il fatto che non si deve leggere ed interpretare la normativa sulla farmacovigilanza come se fosse un corpo di norme a se stante, in quanto essa è inserita in un contesto normativo più ampio da cui non si può assolutamente prescindere se non si vogliono trascurare aspetti “pericolosi”, in ordine ai profili di responsabilità.

Walter Bianchi

DOMENICO CRISCUOLO
SSFA

Novità in farmacovigilanza Parte seconda

Dopo l'intervallo di pranzo, consumato nel cortile dell'auditorio al tiepido sole della prima giornata di primavera, la sessione pomeridiana è ripresa puntualmente nel rispetto del programma, che prevedeva molti relatori.

La prima relazione è stata svolta in maniera congiunta dalla dr.ssa Laura Sottosanti (AIFA) con il dr Ugo Moretti (SIF), ed aveva come argomento la "signal detection". I relatori ci hanno ricordato che per segnale si intende ogni "information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action (*CIOMS VIII Working Group, 2010*)". I segnali possono avere molte origini, dagli studi clinici agli studi osservazionali, da segnalazioni spontanee ad un sistema di sorveglianza attiva, e persino dai sistemi di "social network". I relatori hanno ribadito l'importanza di approfondire ogni segnale, e di valutare con attenzione le condizioni di disproporzionalità (frequenza maggiore di quanto atteso): in tutte queste condizioni risulta fondamentale un corretto approccio statistico, in modo da dare la giusta rilevanza al segnale osservato.

E' poi intervenuto il dr Nunzio Guido Mangano (AIFA) il quale ha ricor-

dato che l'ufficio ispezioni farmacovigilanza di AIFA è stato costituito nell'aprile 2010, con due principali obiettivi: valutare la conformità delle aziende farmaceutiche con la normativa italiana e la legislazione comunitaria in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali somministrati ai pazienti e condurre ispezioni su studi clinici PASS (Post Authorization Safety Studies). Egli ha anche ricordato che l'ufficio è ora affidato alla dr.ssa Angela Del Vecchio, da poco nominata direttore ispezioni GCP e FV.

Il programma dei lavori è continuato con il tema dei PASS e PAES, affidato alla elaborazione di quattro relatori. Ha iniziato Gianfranco De Carli (SIAR) ricordando che l'evoluzione del sistema di farmacovigilanza è passato nel corso degli ultimi tre decenni dalla semplice valutazione dei casi singoli, alla messa a punto di un piano di minimizzazione del rischio fino all'attuale visione di un vero programma di gestione del rischio, per tutto il ciclo di vita di un farmaco. Affrontando poi il tema del significato regolatorio dei PAES, ha ribadito che:

- non sono modificate le regole di base per ottenere l'approvazione regolatoria
- non possono essere causa di modifiche dei requisiti per l'approvazione
- possono essere vincolo per ottenere la MA
- fanno parte del contesto per rafforzare la farmacovigilanza (rapporto

beneficio/rischio)

- avranno significato regolatorio se i dati non confermeranno in toto o in parte il beneficio.

In particolare, ha ribadito che gli studi PAES possono essere richiesti al momento dell'AIC, quando si evidenzino alcuni aspetti dell'efficacia del nuovo farmaco che possono essere ben definiti solo dopo la commercializzazione del nuovo farmaco, oppure dopo l'AIC, quando le conoscenze sulla malattia oppure un aggiornamento della metodologia di studio indichino che le precedenti valutazioni di efficacia possano essere mutate in maniera significativa.

Ha poi preso la parola il prof Fabrizio De Ponti (SIF) che ha approfondito il tema dei PASS, la cui nuova definizione è la seguente "Any study relating to an authorised medicinal product conducted with the aim of identifying, characterising or quantifying a safety hazard, confirming the safety profile of the medicinal product, or of measuring the effectiveness of risk management measures". Da ricordare che la precedente definizione era "A pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out within the terms of the marketing authorizations conducted with the aim of identifying or quantifying a safety hazard relating to an authorized medicinal product." A dimostrazione dell'importanza dei PASS, ha portato molti esempi, che depongono per la necessità di attivare questi studi ogni qual volta ci

sia il sospetto di una di disproporzione del segnale. Sempre sul tema degli studi PASS ha poi preso la parola Andrea Lanza (SSFA) che ha ricordato che questi studi hanno le seguenti caratteristiche:

- possono essere sia studi interventistici che non-interventistici;
- sono iniziati, condotti o finanziati da un titolare di AIC volontariamente oppure imposti dall'autorità competente;
- non devono promuovere l'uso di un farmaco.

Analizzando poi le responsabilità legate a questi studi, ha ricordato che EMA

- svolge una funzione di segretariato scientifico;
- supporta il PRAC rapporteur e fornisce una sintesi del protocollo e del report finale dello studio;
- informa il MAH delle decisioni del PRAC riguardo alla valutazione di protocollo, emendamenti e report finale;
- è responsabile della pubblicazione sul portale web europeo dei protocolli e degli abstract dei PASS.

Invece le responsabilità dell'azienda sono le seguenti:

- presenta un progetto di protocollo al PRAC o alla NCA;
- assicura che lo studio non sia un Clinical Trial (in questo caso si applica la direttiva 2001/20/CE);
- lo studio può iniziare solo dopo autorizzazione scritta da parte del PRAC o Autorità Competente;
- ogni emendamento sostanziale deve essere sottomesso al PRAC o all'Autorità Competente;
- la relazione di fine studio e il riassunto pubblico devono essere presentati al PRAC o all'Autorità Competente entro 12 mesi dal termine dello studio;
- valuta se i risultati dello studio abbiano un impatto sulle condizioni dell'AIC e, se necessario, presenta una richiesta di variazione.

Infine, sempre sul tema degli studi PASS, ha preso la parola la dr.ssa Carmela Macchiarulo (AIFA) ricordando che, in base al regolamento

1235/2010 *“La Commissione dovrebbe avere pertanto il diritto di imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio l'obbligo di effettuare studi sulla sicurezza e sull'efficacia dopo l'autorizzazione. Dovrebbe essere possibile imporre tale obbligo al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o successivamente e questa dovrebbe essere una condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali studi possono avere lo scopo di raccogliere dati atti a consentire la valutazione della sicurezza o dell'efficacia dei medicinali per uso umano nella pratica medica quotidiana.”*

La sessione pomeridiana si è conclusa con due presentazioni sul tema del “Risk Management Plan (RMP)”. Ha iniziato Giacomo Pirisino (SSFA) sviluppando il tema del RMP visto da una filiale Italiana di una multinazionale estera: ha ribadito quanto sia importante coltivare la cultura dell'attenzione ai più piccoli segnali. Ed a questo proposito ha ricordato che il training sulla Farmacovigilanza va esteso a molte funzioni aziendali, quali:

- Ufficio Affari Regolatori;
- Medical Affairs;
- Medical Information;
- Ricerca Clinica / CRO esterne;
- Direzione Marketing;
- Collegli sul Territorio (forze Operative esterne, KAM, Medical Liaison) ...e che non vanno dimenticate anche le seguenti funzioni:
- CRO che lavorano per la Farmacovigilanza;
- Receptionist nonché eventuali società che operano come centralino remoto;
- Segreteria Direzione Medica; ed infine bisogna
- Ricordarlo nelle riunioni annuali alle forze esterne
- Ricordarlo al management nella sessione di training annuale sulla Farmacovigilanza.

Ha concluso il prof Achille Caputi (SIF) che a mio parere è stato veramente esemplare. Partendo dalla sto-

ria della talidomide e del suo recente derivato lenalidomide, farmaco molto importante e con AIC per i pazienti con mieloma multiplo, il prof Caputi ci ha fatto toccare con mano quanto un esperto di FV debba essere attento osservatore e con uno sguardo aperto a 360 gradi.

Ebbene, cosa è successo alla lenalidomide? Essendo un derivato della ben nota talidomide, tutto il programma di RMP si è concentrato sul rischio di esposizione fetale, sugli effetti negativi sulla crasi ematica, e sugli episodi di tromboembolismo. In realtà, erano tutti eventi ben noti sia dalla lontana storia della talidomide, e poi anche dall'esperienza clinica con la stessa lenalidomide. Ma poi, cosa è veramente successo? Per prima cosa, si è registrato un aumento di seconde neoplasie, che ha imposto una importante avvertenza nel SPC. Successivamente sono stati messi in evidenza diversi casi di insufficienza epatica anche fatale, che in precedenza non erano stati evidenziati. A conclusione di una brillante esposizione, il prof Caputi ha ribadito che non si può prevedere tutto, e che quindi spetta al medico della farmacovigilanza sorvegliare con grande attenzione, ed anche con grande capacità di approfondimento.

Nel concludere le relazioni del pomeriggio, ho avuto il piacere di sottolineare come la maggior parte dei partecipanti fosse ancora in aula fino alle 18: segno non solo di rispetto verso i relatori, ma anche di grande interesse per i temi svolti. Personalmente da anni consiglio agli studenti dei diversi master dove svolgo lezioni di guardare con attenzione alla farmacovigilanza, perché è un settore in grande sviluppo, che offre ed offrirà ancora molte opportunità di lavoro. Ed infine, mi sono impegnato a nome di SIF, SIAR e SSFA nel dare appuntamento a tutti per un secondo corso che si svolgerà il 21 marzo 2014.

Domenico Criscuolo

Nome e Cognome _____

Titolo di studio _____

Età inferiore a 26 anni: SI NO

Qualifica professionale _____

Indirizzo privato _____

Città _____ CAP _____ Tel. _____

Ente di appartenenza/Azienda _____

Attività dell'Ente _____

Funzione _____

Indirizzo _____

Città _____ CAP _____ Tel. _____

Indirizzo e-mail _____ Fax n° _____

Partita IVA _____

NOTE _____

Il pagamento della quota associativa dà diritto, per il periodo di pertinenza, al ricevimento della rivista Siar News, all'accesso all'area riservata del sito SIAR, alla partecipazione gratuita ai seminari organizzati da SIAR e ad uno sconto sulla quota di iscrizione ai corsi di formazione organizzati da SIAR.

INFORMATIVA EX ART. 13 D.lgs. 196/2003

Egregio Socio,
desideriamo informarLa che il D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali") prevede la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali. Secondo la normativa indicata, tale trattamento sarà improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. Ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs. n. 196/2003, pertanto, Le forniamo le seguenti informazioni:
1. I dati da Lei forniti verranno trattati per le seguenti finalità
a) adempimenti connessi all'invio della rivista SIARnews o di altra corrispondenza, anche mediante posta elettronica, pertinente agli scopi della SIAR;
b) adempimenti connessi con i rapporti dell'Associazione con i Soci;
c) aggiornamento ed eventuale distribuzione ai Soci dell'elenco Soci;
d) gestione amministrativa delle quote associative.

2. Il trattamento sarà effettuato con modalità manuali e/o informatiche
3. Il conferimento dei dati è facoltativo e l'eventuale rifiuto di fornire tali dati comporta come unica conseguenza l'impossibilità di poterLa comprendere tra i nostri Soci.
4. I dati potranno essere comunicati a:
a) Istituto di credito per l'invio della richiesta delle quote annuali;
b) Enti ed istituzioni che ne facciano richiesta motivata qualora possa essere nell'interesse dei Soci. L'elenco di tali Enti ed Istituzioni è consultabile presso la Segreteria SIAR.
5. Il titolare del trattamento è: SIAR (Società Italiana Attività Regolatorie) con sede legale in Corso Mazzini, 13 - 27100 Pavia
6. Il responsabile del trattamento è il Dr. Walter Bianchi.
7. Rispetto ai dati in nostro possesso, Ella potrà sempre esercitare i diritti previsti dall'articolo 7 del D.lgs già citato. In particolare, l'interessato può consultare, modificare, integrare o cancellare i propri dati o opporsi al loro utilizzo rivolgendosi al Responsabile del trattamento.

Il/la sottoscritto/a, acquisite le informazioni fornite dal titolare del trattamento ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs. 196/2003, l'interessato: - presta il suo consenso al trattamento dei dati personali per i fini indicati nella suddetta informativa.

Data: _____

Firma: _____

Da trasmettere a:

SIAR - Via della Rocchetta 2 - 27100 PAVIA - Sede Amministrativa

La quota di iscrizione per l'anno 2014 è di € 97,00 ed è da versare mediante bonifico a: CARIPARMA - PAVIA - AG. 2

IBAN: IT 75 0 06230 11330 000046460968, oppure tramite assegno.

Per le Persone di età inferiore ai 26 anni la quota di iscrizione per il 2014 è di 40 euro. Compilate la voce pertinente della scheda iscrizione (Età inferiore a 26 anni: SI; NO.) Stesse modalità di pagamento.

Per informazioni rivolgersi alla segreteria SIAR: tel. 0382/23312

fax 0382/306798 - e mail siar@studioparis.it