Quaderni della SIF

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO IV n. 17 – Marzo 2009

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

Tante Grazie Professore

Flavia Franconi

Nel primo numero del 2009 si torna ad affrontare il tema della ricerca con un articolo del Rettore della Seconda Università degli Studi di Napoli, il Prof. Rossi, che evidenzia la costante diminuzione dei fondi pubblici e privati per la ricerca, il basso numero dei ricercatori sia in ambito pubblico che privato, l'incapacità di fare sistema. Tutto questo mentre i ricercatori italiani, che lavorano in questo paese, fanno una ricerca di buona qualità come testimoniano gli indicatori: numero di pubblicazioni, numero medio di citazioni, che addirittura pongono la ricerca italiana sopra la media europea. Questo punto dovrebbe essere ricordato da tutti specialmente da coloro che quotidianamente attaccano l'Università ed i suoi docenti. La buona qualità della ricerca è, infatti, una ricchezza per tutto il paese e bisogna impedire che essa venga dissipata.

L'articolo del Presidente di Farmindustria, Sergio Dompè, mostra in maniera puntuale come la cattiva gestione del Sistema Sanitario Italiano, che è ai primi posti delle classifiche internazionali dell'OMS per rapporto qualità/prezzo/accessibilità, porta ad una perdita di efficienza ed a sprechi delle risorse. Sprechi notevoli se la sola razionalizzazione delle voci non strettamente sanitarie (lavanderia, pulizia, mensa e smaltimento rifiuti) potrebbe far risparmiare 1 miliardo di euro l'anno. Ciò, prosegue Sergio Dompè, è gravissimo in questo momento di crisi globale, anche perché non migliorare la gestione del sistema sanitario significa non fornire terapie e tecnologie innovative ai cittadini ed alle cittadine che pagano tale sistema attraverso le tasse.

Anche l'articolo del Prof. Antonio Sassu richiama alla necessità di una politica che permetta al Sistema Sanitario di risparmiare mediante la promozione dell'uso del farmaco generico. Come evidenziato nell'articolo di Loredano Giorni, sul numero precedente dei Quaderni della SIF, si potrebbe arrivare ad un risparmio di 2 miliardi di euro l'anno risolvendo il problema degli extrasconti. Nell'articolo di Antonio Sassu si sottolinea anche che l'assenza di tali politiche provoca un danno nel bilancio del Sistema Sanitario, del singolo paziente ed un costo sociale quali minore risorse per terapie e tecnologie innovative.

Si affronta poi il tema del placebo, tema fondamentale per la ricerca clinica, riportando le conclusioni di un convegno intitolato "Il placebo nelle sperimentazioni cliniche - Aspetti farmacologici ed etici" svoltosi a Ferrara il 17 gennaio 2009. Il Prof. Borea ed il Prof. Geppetti evidenziano come nel convegno siano stati analizzati i meccanismi che sottostanno all'effetto placebo, le tematiche etiche e giuridiche relative alla libertà del singolo, l'esigenza di garantire il rispetto del principio di beneficenza, o almeno di non-maleficenza, l'eticità di sottrarre dei malati a una terapia disponibile e di provata efficacia. Poi è stato discusso l'uso del placebo in alcune situazioni cliniche: dolore, malattie neuropsichiatriche, malattie cardiovascolari, tumori.

Dal placebo al genere: il Dott. Francesco De Santis ci ha inviato il testo della relazione tenuta a Roma il 9-10 Dicembre 2008 al convegno

Tante Grazie Professore
(F. Franconi) 1

Il ruolo dell'Università nella ricerca in Italia
(F. Rossi) 2

Le imprese del farmaco chiedono più controlli e meno sprechi
(S. Dompé) 5

Concorrenza e farmaci generici
(A. Sassu) 7

Il cervello umano, inventore della "cultura", cioè dell'universo
(Anonimo del XXI secolo) 9

L'industria farmaceutica e l'equità di genere
(F. De Santis) 17

Il placebo e sperimentazioni cliniche: aspetti farmacologici ed etici
(P. A. Borea e P. Geppetti) 20

I farmaci generici: il caso dell'Orange Book
(G. Cirino) 22

intitolato "III Seminario Nazionale sulla Salute della Donna" organizzato dalla SIF e dall'ISS. Nell'articolo viene proposto, in maniera sintetica e chiara, il percorso del genere in medicina con particolare riferimento alla farmacologia, evidenziando la necessità di un cammino comune tra Farmindustria e SIF per la diffusione della cultura di genere nelle politiche sanitarie e anche per raggiungere un'armonizzazione a livello internazionale nella "*definizione delle procedure, metodologie e regole finalizzate alla conduzione e gestione della ricerca clinica nei soggetti femminili*".

Segue l'articolo del Prof. Cirino che indica come anche in questo paese sia necessario arrivare a pubblicare il cosiddetto Orange Book in analogia a quanto avviene negli Stati Uniti. L'Orange Book è una pubblicazione curata dalla FDA per affrontare la farmaceutico equivalenza, la farmaceutico alternativa, la terapeutico-equivalenza, la bioequivalenza, la biodisponibilità dei generici. Se esso fosse pubblicato anche in Italia, con i suoi contenuti basati sulla valutazione di dati oggettivi, permetterebbe l'attivazione di un circolo virtuoso fra medici e farmacisti basato sulla trasparenza dell'informazione.

Ho tralasciato finora di parlare dell'articolo firmato "Anonimo" solo per le grande emozione che esso mi suscita. Dalla sua lettura, infatti, emerge la figura di Pietro Benigno (scomparso il 28 settembre 2007) con la sua umanità, con i suoi dubbi, con la sua libertà di pensiero. La sua lettura mi ha riportato ad un nostro lontano incontro; come si usava allora, andai a fargli visita per consegnare il mio curriculum preparato per il concorso a professore ordinario. In un afoso pomeriggio di agosto, a Venezia, chiacchierammo per alcune ore; credevo di dover parlare della ricerca, invece abbiamo parlato della filosofia, delle macchine e della poesia, insomma della vita. Solo quando ci siamo salutati ho capito che quel colloquio sarebbe rimasto dentro di me tutta la vita arricchendomi come solo un incontro con un vero uomo può fare. Allora permettetemi di ringraziarlo, anche a nome di tutti voi, per questo ultimo regalo.

Il ruolo dell'Università nella ricerca in Italia

Francesco Rossi

Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"
Seconda Università degli Studi di Napoli

La ricerca, ancora oggi, nonostante le recenti "critiche" rivolte, spesso in maniera impropria, al sistema universitario, rappresenta il "motore" dell'Università, del suo ruolo per la crescita del paese. Quando si parla di ricerca, però, non si può non fare riferimento ai parametri per la valutazione dello sviluppo della ricerca: fondi disponibili e loro distribuzione, finanziamenti dell'industria e cooperazione tra imprese ed enti pubblici, personale addetto alla ricerca, indicatori di qualità della ricerca (produzione scientifica, brevetti, spin off, etc).

Le risorse per ricerca e sviluppo, negli ultimi anni, nel nostro paese sono andati sempre più diminuendo. Nel 2007 esse sono state soltanto l'1% del PIL, e ancora di meno nel 2008[1].

Inoltre, in Italia, i fondi destinati alla ricerca provengono prevalentemente da enti pubblici, mentre l'investimento delle imprese è veramente esiguo; soltanto lo 0,5% del PIL è, infatti, investito in ricerca e sviluppo da parte dell'imprese italiane. Le motivazioni dello scarso investimento da parte delle imprese sono da ricercarsi soprattutto nella mancata innovazione dei loro prodotti; relativamente alle imprese con attività innovativa, infatti, siamo agli ultimi posti in Europa. I dati del 2007 assegnano all'Italia un indice di innovazione intorno al valore di 0,33% contro la media europea dello 0,45% e lo 0,73% registrato in Svezia.

Il nostro paese è, quindi, in affanno, ma non solo per quel che riguarda la ricerca, lo sviluppo, l'innovazione, ma anche per quanto riguarda l'istruzione universitaria. Attualmente in Italia la popolazione con istruzione universitaria è al 12%, e, sebbene negli ultimi anni si sia registrato un notevole incremento dei laureati in discipline scientifiche, siamo ancora indietro rispetto ad altri paesi europei. Quindi, il problema non è soltanto la reperibilità di fondi per la ricerca, ma tutto il sistema di alta formazione, ricerca, sviluppo ed istruzione andrebbe meglio sostenuto.

Nella lettura d'insieme del quadro fino ad ora proposto, non si può non fare riferimento al numero degli addetti alla ricerca nel nostro paese. Il numero di ricercatori in Italia è basso, sia negli enti pubblici che in quelli privati, inferiore addirittura a paesi come la Grecia o la Polonia[2].

Nonostante il quadro desolante fino ad ora rappresentato, ci difendiamo bene dal punto di vista del numero di pubblicazioni, del nume-

ro medio di citazioni, in cui siamo al di sopra della media europea.

Situazione della ricerca nelle Università

Guardando nello specifico alla situazione della ricerca nelle Università ci si rende conto che nel prossimo futuro occorreranno profondi cambiamenti se vogliamo lasciare alle nostre Università un ruolo principale nella capacità di fare ricerca e contribuire significativamente allo sviluppo del nostro paese. È necessario che l'Università si adegui, con nuove metodologie, capacità di valutazione dei risultati ottenuti, migliore qualità degli addetti alla ricerca, affinché resti la principale sede dove viene sostenuta, soprattutto, la ricerca di base, senza rinunciare allo sviluppo di quella applicata e alla capacità di trasferire i risultati della propria ricerca alle imprese che, attraverso l'Università, possano innovare i propri prodotti e diventare più competitive nel contesto nazionale ed internazionale.

Oggi l'Università italiana vive un periodo di profonda crisi, che sta mettendo in evidenza la necessità che il sistema universitario nel nostro paese si modifichi rapidamente portando realmente a sviluppare alta formazione, ricerca di qualità ed internazionalizzazione dei propri processi. Accanto a queste necessità di cambiamento occorre che l'Università italiana "impari" a trovare ulteriori risorse al di fuori dei fondi pubblici messi a disposizione, perché questi ultimi si stanno riducendo sempre più ed in breve potranno portare ad un vero "collasso" il nostro sistema di formazione e ricerca.

È necessario che, come già succede negli altri paesi europei ed extraeuropei, il sistema universitario in Italia si sostenga non solo attraverso trasferimento di risorse dallo stato, ma anche e soprattutto attraverso altre entrate provenienti da soggetti privati. Se guardiamo i dati della relazione sulla ricerca (2001-2003, CIVR) delle Università italiane, possiamo notare che questo processo sta già avvenendo nelle Università del nostro nord-ovest ed in parte del nord-est, ma molto deve essere ancora fatto nel resto del paese. Allo stesso modo vi è una grande differenza nelle risorse disponibili da utilizzare per la ricerca, tra le varie aree di ricerca del nostro sistema universitario. Le aree tecnico-scientifiche (01-05, 07-09, 15) si sostengono soprattutto attraverso le risorse provenienti da soggetti esterni (soprattutto imprese private), ma anche le risorse pubbliche e quelle provenienti da bandi della UE sono significative. Minori risorse sono disponibili per le aeree socio-umanitarie (10-14) e per quella medica (06); quest'ultima sostiene la propria ricerca soprattutto attraverso risorse che provengono da soggetti esterni (prevalentemente industria farmaceutica)[3]. Da questi importanti dati, messi in luce dalla relazione triennale sulle ricerca nelle Università italiane, si evince chiaramente che alcune aree disciplinari, soprattutto quelle tecnico-scientifiche, hanno allargato gli orizzonti della propria ricerca, da quella di base alla ricerca applicata, ed hanno stretto un rapporto, sempre più forte, con le imprese a cui trasferiscono i risultati della propria ricerca e da cui ricevono risorse per sviluppare, sempre più, la propria ricerca innovativa. Altre aree, invece, sono ancora troppo ancorate a vecchi schemi e non riescono a "procurarsi" risorse per avere piena autonomia nella propria ricerca. Queste differenze tra le varie aree si riscontrano anche tra le varie regioni del nostro paese, come abbiamo in precedenza evidenziato, e si evincono anche dai dati relativi al numero dei brevetti depositati (174 nel nord-ovest, 152 nord-est, 173 centro, 58 sud, 47 isole), attivi (192 nel nord-ovest, 241 nord-est, 156 centro, 60 sud, 51 isole) e dei ricavi acquisiti nonché dei dati relativi al numero degli spin-off realizzati (27 nord-ovest, 21 nord-est, 20 centro, 2 sud - isole) (2001-2003, CIVR).

Possiamo concludere questa prima parte del presente articolo relativa allo stato della ricerca nel nostro paese e nell'Università, mettendo in risalto che vi sono pochi fondi disponibili sia dal budget pubblico sia da quello privato; vi è ridotta presenza di capitali esteri nelle imprese italiane che sono poco innovative; i fondi pubblici per ricerca e sviluppo sono distribuiti soprattutto alle Università e agli enti pubblici di ricerca; non esiste quasi cooperazione tra le imprese e tra le imprese, Università ed enti pubblici di ricerca; vi sono pochi addetti alla ricerca (laureati e non); vi è una buona produttività scientifica; le regioni del mezzogiorno sono quelle più penalizzate e più indietro rispetto alla capacità di raccordarsi alle imprese e contribuire alla loro innovazione[4].

Ricerca clinica in Italia

Questa seconda parte del presente articolo è dedicata allo stato della ricerca clinica nel nostro paese.

I dati della ricerca clinica, a livello mondiale, mostrano come il mondo della salute o, più in generale del benessere fisico, attiri le giuste risorse (il 21% di quelle totali per ricerca e sviluppo) per sviluppare una ricerca sempre più moderna ed innovativa.

In quest'ambito l'Italia mostra un trend positivo, posizionandosi nella media europea e mostrando soprattutto nell'area clinica, della sperimentazione clinica, significativi miglioramenti.

La ricerca clinica è nel nostro paese finanziata attraverso fondi pubblici (Ministero della Salute, MIUR, Regione), ma soprattutto attraverso enti privati e l'industria farmaceutica. Nonostante questi aspetti sicuramente positivi, gli investimenti dell'industria farmaceutica in ricerca in Italia riguardano solo il 5% sul fatturato, mentre in altri paesi europei si arriva al 22% (UK), al 18% (Germania), al 12% (Francia) (dati Ambrosetti su indicatori Farmindustria 2006)[5].

La distribuzione percentuale degli investimenti in ricerca e sviluppo per attività (dati 2005 relativi alle imprese associate a PhRMA) vede un 25,7% utilizzato per la ricerca di base, un 43,1% per quella clinica, un 13,3% per la farmacovigilanza e il resto degli investimenti non classificabile e per le approvazioni ministe-

riali.

Siamo, in pratica, il Paese dove si "vendono" molti farmaci, ma se ne studiano e sperimentano ancora pochi.

Eppure se analizziamo i dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei farmaci, è evidente che la sperimentazione clinica è migliorata ed aumentata negli ultimi anni significativamente.

Dal 2000 al 2007 hanno ricevuto un parere positivo 5.122 sperimentazioni, con un trend positivo per la fase II (dal 27,8% al 38,3%), della fase I (dallo 0,9% al 4,3%) e una riduzione della fase III (dal 61,5% al 44,5%). I campi di maggiore investimento sono stati l'oncologia (27,8%), la cardiologia (11%), l'immunologia e le malattie infettive (9,4%), la neurologia (8,5%), cioè la ricerca clinica sui grandi temi come il cancro, le malattie cardiovascolari, le demenze. Le sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci si sono svolte soprattutto nelle strutture ospedaliere, seguite dagli IRCCS e poi dall'Università. Anche sotto questo aspetto è necessario un maggiore contributo da parte dell'Università, un maggiore coinvolgimento dei ricercatori universitari.

Dai dati dell'Osservatorio si evince anche che la ricerca clinica condotta nel nostro paese non è solo *profit*, ma anche *no profit* (29,5% di tutte le sperimentazioni) con una partecipazione del solo 11,4% da parte dell'Università.

Un contributo importante alla ricerca indipendente, *no profit,* negli ultimi anni in Italia è stato dato dall'AIFA in base a quanto disposto dall'art. 48 della legge 326/2003, che ha costituito un fondo alimentato dal 5% delle spese per attività di promozione delle aziende farmaceutiche. Tale fondo è stato, infatti, utilizzato per bandi, a partire dal 2005, per la ricerca indipendente su 3 aree di ricerca. Ai 3 bandi hanno presentato lettera di intenti 1.217 ricercatori (coordinatori), e sono stati finanziati soltanto 151 progetti, ritenuti i migliori. Tra i progetti finanziati il contributo dell'Università è stato molto significativo (40%)[6].

Conclusioni

Di fronte a questa situazione, l'analisi del programma nazionale della ricerca 2005-2007 ha messo in evidenza le criticità e i punti di forza del sistema pubblico della ricerca in Italia.

Le criticità sono rappresentate da: basse concentrazioni di uomini e di mezzi in aree strategiche; invecchiamento degli addetti alla ricerca; carenza di meccanismi per incentivare i giovani talenti e i ricercatori di eccellenza; carenza di meccanismi di *management* di grandi progetti; barriere anche culturali alla collaborazione pubblico-privato; persistenza dell'autoreferenzialità; carenza nei meccanismi di valutazione; mancanza di adeguate risorse.

I punti di forza del nostro sistema di ricerca sono rappresentati dai ricercatori, dalle loro idee nella ricerca di base e nella ricerca clinica; l'alto livello di internazionalizzazione (6.400 lavori scientifici, su circa 17.000, in collaborazione con ricercatori stranieri), numero di lavori scientifici e citazioni, numero di progetti europei approvati. In questo contesto la ricerca nell'Università, nonostante le tante criticità messe in risalto, è ancora, dopo la ricerca industriale, il sistema di maggiore forza, con il 32,8% delle risorse e fondi utilizzati per ricerca e sviluppo, attraverso le sue 77 università, mentre gli altri enti pubblici di ricerca e le altre istituzioni sono solo al 14,5%. Non si può pensare, quindi, ad un sistema di ricerca nel nostro paese senza il contributo che danno le nostre Università.

Bisognerà avere la capacità di utilizzare bene le eccellenze della ricerca, le idee, i tanti giovani e riuscire a migliorare la rete collaborativa con le aziende, cioè fare dell'Università il posto dove si fa ricerca di base e ricerca applicata, ma nello stesso tempo il luogo dove si abbia la capacità del trasferimento dei risultati dalla ricerca all'impresa, affinché si rinnovi.

L'Università deve divenire il motore dell'innovazione e dello sviluppo produttivo nel nostro paese.

In conclusione, l'Università nel prossimo futuro deve realmente crescere, con un nuovo ruolo e una nuova funzione. Accanto alle tradizionali missioni, di formazione e di ricerca, l'Università italiana deve avere una terza missione: diffondere la conoscenza nella società, essere capace di comunicare i risultati della propria ricerca, del lavoro dei suoi ricercatori, al di fuori dell'ambiente accademico, affinché tali risultati siano il motore per lo sviluppo economico, sociale e culturale del nostro paese.

Ringraziamenti: Si ringrazia la Dott.ssa Nicol Sullo che ha collaborato alla stesura del lavoro.

Bibliografia

1 Reale, E. "*La valutazione della ricerca pubblica. Un'analisi della valutazione triennale della ricerca*". Franco Angeli Editore. Milano, 2008.

2 Lepori, B., Jongbloed, B., Salerno, C., Slipersaeter, S. "*Changing patterns of founding of European higher education institutions*". In Bonaccorsi, A., Daraio, C. "*Universities and strategic knowledge creation. Specialization and performance in Europe*". Edward Elgar Publisher. Cheltenham, 2007.

3 Cingolani, R. "*Le università italiane nelle reti internazionali della ricerca*". In *"La Ricerca Universitaria: esperienze, modelli, proposte"*. CRUI, Roma, Giugno 2003.

4 CIVR, *Vtr 2001-2003. "Risultati delle valutazioni dei Panel di area"*. MUR. Roma, Gennaio 2006 (http://vtr2006.cineca.it).

5 Aniello, E., Bianco, D., Fusco R. "*Le PMI farmaceutiche in Italia e in Europa nei rapporti con l'Amministrazione Pubblica"*. Ambrosetti S.p.A. Roma, Marzo 2007.

6 AIFA "*Rapporto sull'organizzazione della ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'AIFA nel triennio 2005-2007"*. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma, 2008.

Le imprese del farmaco chiedono più controlli e meno sprechi

Sergio Dompé

Presidente Farmindustria

Più controlli, meno sprechi. È quello che le imprese del farmaco chiedono da tempo.

Il SSN è lo strumento principale di tutela della Salute dei cittadini ed è fondamentale, quindi, garantirne l'efficienza. Un settore che assorbe più di 100 miliardi di euro l'anno pari al 6,7% del PIL - non può non puntare sulla qualità.

In un contesto demografico che cambia – con un aumento significativo dell'aspettativa di vita e una domanda di Salute in evoluzione – le inefficienze e gli sprechi della spesa sanitaria rappresentano una lesione del diritto alla Salute.

Già nel 2007 con il Libro Verde della spesa pubblica, il Ministero dell'Economia aveva messo in evidenza forti disparità nell'efficienza di un SSN che vedeva un costo medio per posto letto, a livello nazionale, pari a 200.076 euro. Con valori, a titolo di esempio, nel Lazio di 278.115 euro e in Lombardia di 166.228 euro. Oppure una percentuale spropositata di parti cesarei sul totale, 38% rispetto al 24% dei Paesi OECD, con le Regioni del Centro-Nord vicine a questi ultimi e quelle del Sud molto lontane (quasi al 50%).

Il dibattito sul sistema della Salute è stato approfondito anche in questa legislatura per giungere ad un assetto più efficiente. Il Libro Verde del Ministero del Welfare prende le mosse dall'analisi delle disfunzioni e degli sprechi di un sistema che, all'interno delle proprie strutture, vede "il meglio e il peggio nell'ambito dei Paesi industrializzati in termini di qualità della complessiva organizzazione dei servizi".

Lo spreco in sanità è il risultato di una cattiva gestione delle risorse che non è mai accettabile. Ancora meno nel mezzo di una crisi globale.

Nonostante il nostro sia un Servizio Sanitario Nazionale ai primi posti delle classifiche internazionali dell'OMS per rapporto qualità/prezzo/accessibilità, i costi sostenuti dalle diverse Aziende Sanitarie sono spesso molto diversi fra Regione e Regione e talvolta anche all'interno della stessa Regione.

Secondo un recente studio realizzato dall'Università Cattolica del Sacro Cuore, l'Università di Tor Vergata (CEIS) e il SIC, razionalizzando unicamente voci di spesa non strettamente sanitarie, quali ad esempio lavanderia, pulizia, mensa e smaltimento rifiuti, che pesano il 4,5% di quella sanitaria per un totale di circa 4,5 miliardi di euro, è possibile risparmiare quasi un miliardo all'anno. Risparmi che, se realizzati, potrebbero essere destinati sia a terapie farmacologiche e tecnologie innovative, sia a servizi locali per elevare l'equità nell'accesso e l'attenzione alla prevenzione.

Sono sprechi dai quali la spesa farmaceutica pubblica non è immune con differenze, ancora troppo accentuate tra le singole Regioni. Sprechi che certamente impattano però in misura rilevante anche sulle altre voci di spesa, che complessivamente rappresentano l'84% di quella totale.

La farmaceutica è un settore con i conti in ordine e, sia nel 2007 sia nel 2008, le imprese sono rimaste all'interno del tetto di spesa loro assegnato. Una dinamica, quella della spesa pubblica per medicinali, che si presenta ormai da anni sostanzialmente sotto controllo.

Infatti dal 2003 al 2007, al netto dell'inflazione, la farmaceutica convenzionata è diminuita del 4,8% (un trend proseguito anche nel 2008, con la spesa a ottobre in calo dello 0,8% e un'inflazione al 3,3%), mentre la spesa per i beni e servizi è cresciuta del 36%, per i servizi appaltati del 45% e per le spese amministrative e generali del 27%.

Intervenire su queste aree può certamente ridurre le spese improprie e aumentare le risorse per quella sanità che funziona nel Paese e garantisce assistenza di qualità sul territorio.

Il Federalismo fiscale può portare, e lo auspichiamo fortemente, ad una gestione migliore della spesa grazie alla maggiore responsabilizzazione e alla competizione virtuosa che è in grado di promuovere tra le Regioni.

Un investimento, quindi, per la Salute dei cittadini.

Non solo. Perché minori sprechi e una macchina amministrativa che funzioni meglio possono rappresentare un investimento per l'Italia in semplificazione normativa ed efficienza della burocrazia, tra i primi fattori indicati dalle imprese come ostacolo agli investimenti. L'industria vuole, in altri termini, operare senza inciampare continuamente nei mille lacci disseminati sul suo cammino che ne riducono la competitività, anche a livello internazionale.

Solo pochi giorni fa Confcommercio ha pubblicato una ricerca secondo la quale le imprese considerano l'Amministrazione Pubblica insoddisfacente non tanto per la

professionalità del personale, ma soprattutto per la durata dei tempi, la difficoltà nelle procedure e la numerosità degli adempimenti. Con Regioni e Asl giudicate tra i soggetti meno efficienti. Un eccesso di burocrazia e di enti regolatori che nell'area del farmaco ha poi un risvolto particolarmente negativo nella disparità nell'accesso ai farmaci innovativi.

Il risultato di duplicazioni di competenze, a livello di singole Regioni, Province, Asl si traduce in media, secondo un recente studio del CERM, in un ritardo nei tempi per la disponibilità dei farmaci di 233 giorni, rispetto all'approvazione a livello nazionale. Con differenze rilevanti tra le diverse aree del Paese. I pazienti possono in definitiva avere o non i trattamenti più innovativi a seconda della zona in cui vivono.

La macchina statale penalizza fortemente il sistema delle imprese anche con l'inefficienza dei pagamenti.

Ridurre i tempi di pagamento dei fornitori del SSN è infatti un tema di grande rilevanza per le imprese del farmaco. Le aziende registrano ritardi medi di 268 giorni, con punte di 608 in Molise, 481 in Campania e 466 in Calabria. Una media che colloca l'Italia agli ultimi posti in Europa. In quasi tutti i Paesi, i tempi di pagamento sono di gran lunga inferiori a quelli italiani. Per non parlare di nazioni "eccellenti" come Svizzera e Germania che, secondo gli ultimi dati disponibili, pagano nel pieno rispetto della norma comunitaria, cioè a circa 30 giorni.

Una situazione difficile resa paradossale dall'introduzione in Campania, nella Legge Finanziaria Regionale 2009, della norma sull'impignorabilità da parte dei creditori dei beni di Aziende Sanitarie e Ospedaliere, Policlinici e Istituti Universitari. Una decisione che colpisce tutti i settori industriali operanti nella sanità e deresponsabilizza gli Enti che forniscono assistenza sanitaria, con ripercussioni evidenti sulla gestione della Spesa sanitaria regionale. E con difficoltà serie sui crediti e la liquidità delle aziende.

Va riconosciuto che la recente decisione del Governo di intervenire per agevolare la riscossione dei crediti, attraverso il Decreto Legge Anticrisi, è importante in un momento così complesso per l'economia nazionale e internazionale.

Ma non è tutto. Chiediamo anche maggiori controlli.

Il fenomeno delle truffe a danno del SSN è uno degli aspetti più gravi delle sue inefficienze, poiché intacca la spesa sanitaria in tutti i suoi comparti. Siamo grati alle Forze dell'Ordine per il lavoro svolto quotidianamente contro ogni tipo di illecito. Solo attraverso un'attività ispettiva attenta e diffusa sul territorio è possibile contrastare con forza azioni criminose e frodi.

L'industria farmaceutica è la prima a chiedere più controlli a tutti i livelli per evitare che casi limitati finiscano per screditare il settore nella sua globalità. Controlli rapidi, efficaci ed agili, anche naturalmente sulle imprese del farmaco, e si estendano alle diverse aree della sanità. Soprattutto laddove è maggiore la percentuale di illeciti.

Secondo quanto rilevato di recente dalla Guardia di Finanza il 13% delle frodi nella sanità riguardano i farmaci e i presidi sanitari. Un dato che se riferito al solo settore dei medicinali rimane più basso percentualmente sia rispetto alla spesa pubblica del settore sia rispetto alle frodi in altri settori. Ma che ciononostante è ancora inaccettabilmente elevato. Una situazione che richiede quindi risposte e politiche adeguate per colpire l'illecito ovunque si presenti. Le imprese, dal canto loro, si sono dotate da molto tempo di un Codice deontologico tra i più rigorosi d'Europa.

Queste vicende colpiscono tutta la filiera del farmaco che opera invece secondo una cultura della validazione di ogni singola tappa. Medici, farmacisti, distributori intermedi e operatori sanitari sono figure fondamentali che con insostituibile professionalità garantiscono la vita del farmaco sino al paziente. L'industria segue il farmaco dal momento in cui esce dall'azienda, al momento in cui il medico lo prescrive, a quello in cui il farmacista lo dispensa al cittadino. E se scaduto nelle farmacie, le imprese insieme a queste ne assicurano il ritiro e il successivo smaltimento secondo le norme vigenti.

L'itinerario è lungo e all'Aifa, alle Asl, alla Magistratura e alle Forze dell'Ordine vanno quindi riconosciute risorse adeguate perché svolgano sempre meglio le verifiche su tutte le procedure. È perché crediamo nell'importanza dei controlli quindi che accogliamo con piacere la previsione di inserire 200 nuovi addetti nell'organico dell'Aifa, annunciata di recente dal Sottosegretario alla Salute, Prof. Ferruccio Fazio. Aumentare il personale, portandolo ai livelli delle Agenzie regolatorie dei grandi Paesi, contribuirà non poco alla semplificazione dei processi e alla riduzione dei tempi amministrativi.

Le imprese del farmaco sono pronte a collaborare. Gli stessi controlli che chiede li impone a se stessa e li domanda ovunque nel sistema possano esserci fenomeni di contraffazione e di truffa ai danni dello Stato, dei cittadini e delle imprese.

Solo sostenendo con forza una specifica politica antifrode, che garantisca la certezza della pena, si può contrastare efficacemente il fenomeno. Le truffe in sanità sono un crimine serio che va combattuto perché le risorse pubbliche vengano indirizzate laddove servono per tutelare la Salute dei cittadini.

Scommettere anche sulle tecnologie attraverso il monitoraggio globale, dalla tessera sanitaria e dal Sistema di tracciabilità del farmaco (che consentirebbe di tracciare le responsabilità aziendali sul farma-

co commercializzato) può ridurre i rischi, come del resto avviene nei Paesi più sviluppati.

E l'Italia non dev'essere da meno. Come Paese e come settore viviamo una congiuntura economica negativa e razionalizzare gli sprechi e aumentare i controlli può essere il binomio su cui puntare.

Come ha sottolineato l'economista Nouriel Roubini, durante il World Economic Forum di Davos, "*L'Italia ha bisogno di più competitività, meno burocrazia, maggiore flessibilità e produttività*".

Problemi sul tavolo da tempo, ormai non più eludibili.

Concorrenza e farmaci generici

Antonio Sassu

Dipartimento di Ricerche Economiche e Sociali, Università di Cagliari

Due sono, essenzialmente, i problemi che attualmente vedo come i più importanti per il mercato dei farmaci generici. Il primo è che, a differenza di altri paesi dell'Europa come la Germania, la Gran Bretagna, l'Olanda e la Francia, che hanno raggiunto quote di mercato rispettabili, l'Italia presenta un mercato molto ristretto che, e ciò è più grave, cresce molto lentamente. Il secondo è che la diminuzione dei prezzi dei farmaci (che dovrebbe essere indotta dai generici), nel 2008, è stata solo del 5-8% contrariamente al 30% verificatasi in precedenza, per esempio nel 2002. Il risultato è che da noi manca la concorrenza nel settore e il prezzo dei generici è il più alto dei corrispondenti prezzi in questi paesi.

I problemi sono in parte connessi, ma è opportuno procedere separatamente, iniziando dal primo. In qualche modo ci aiuta la Commissione Europea che recentemente ha pubblicato un rapporto che riguarda la situazione dell'Europa, i cui problemi sono da noi amplificati.

Ci sono motivi storici per i quali in Italia i farmaci generici rappresentano circa il 5% del mercato dei farmaci, in termini di spesa, mentre negli altri paesi rappresentano una quota molto elevata che varia da paese a paese, e comunque intorno al 40%. Quali sono questi motivi?

Innanzitutto, vi è da dire che in quei paesi i farmaci generici, essendo stati adottati molto prima che nel nostro paese, si sono affermati nel tempo seppure gradualmente. In generale, si sa, le innovazioni si diffondono lentamente anche per le reazioni dei beni esistenti. Da noi, i farmaci branded, quelli prodotti dalle imprese il cui brevetto è scaduto, hanno avuto la possibilità di crearsi una sorta di fidelizzazione col cliente e col mercato, per cui è difficile scalzarli, anche se il prezzo del prodotto generico da parte dei concorrenti fosse molto più basso. L'affermazione del nome, la conoscenza del prodotto, la reputazione presso il paziente fanno sì che il mercato di quel farmaco corrisponda più alla concorrenza monopolistica che a quella di concorrenza (perfetta).

Vi è poi il grado di istruzione e di cultura sanitaria che fa sì che il farmaco generico sia meno diffuso e abbia difficoltà ad affermarsi. Come si dice, la storia conta. I farmaci generici sono stati introdotti prima, la cultura è superiore, pertanto non stupisce che la quota di mercato sia più alta in quei paesi.

Ci sono vari altri ostacoli messi bene in evidenza dal Rapporto della Commissione UE che sono comuni a tutti i paesi, e, aggiungerei, a molti settori, come il cluster dei brevetti, il contenzioso sui brevetti, il ritardo nelle autorizzazioni dei farmaci generici ed il sistema di lobbying. Tutti questi elementi influiscono cumulativamente sulla diffusione del farmaco generico e sulla politica delle piccole imprese produttrici, che pongono in essere varie pratiche pur di stare sul mercato e affermarsi ai danni delle imprese branded.

Ma c'è un altro fattore. I prezzi dei farmaci generici sono troppo alti in Italia rispetto a quelli che si registrano in altri paesi. Un motivo in più, questo, perché la quota di mercato sia ancora troppo bassa e, aggiungo, non ci sia sufficiente concorrenza. Le due cose si giustificano reciprocamente. Appunto perché non c'è sufficiente concorrenza, i prezzi sono alti e viceversa. Come è possibile?

Intanto vediamo i dati. Si può dire che mentre la diminuzione dei prezzi è stata in media del 30% nel 2002, subito dopo l'approvazione della legge 405/01, la diminuzione è stata del 5-8% durante il 2008. Come detto da Loredano Giorni in Quaderni della SIF, su ciò hanno influito gli accordi fra imprese produttrici di farmaci generici ed i farmacisti, in genere, con la distribuzione. Gli extra sconti, come vengono anche chiamati questi incentivi, avevano l'obiettivo di far crescere la quota di mercato dei farmaci generici, non tanto con la diminuzione dei prezzi, quanto con gli accordi fra imprese produttrici e distributrici. Messo in altri termini, dovevano spostare la concorrenza sul prezzo, come dovrebbe essere se il prodotto ha caratteristiche identiche,

a una concorrenza basata su elementi diversi, diciamo pure a elementi che la distorcono. Sembrerebbe che l'interesse generale, determinato dalla concorrenza e quindi dai bassi prezzi, non fosse la preoccupazione più importante per queste imprese che, invece, avrebbero puntato ad aumentare la quota di mercato ed il profitto.

Certamente mi rendo conto che le grandi imprese che hanno stabilito un brand nel mercato hanno una grande forza economica e quindi fanno di tutto, nei limiti del legale, perchè le imprese produttrici di farmaci generici non entrino nel mercato (e la Commissione europea lo mette bene in evidenza), o che non pratichino una politica di prezzi più conveniente della loro, tuttavia credo che ci siano altri metodi per fare loro la concorrenza. Da questo punto di vista i farmaci generici devono avere il sostegno delle autorità pubbliche e dei cittadini interessati al benessere generale. Infatti, nel caso in cui essi non si affermassero, il danno sarebbe grande e molteplice. Innanzitutto, nei confronti del bilancio e della sanità pubblica. Si parla di circa due miliardi di euro che potrebbero essere risparmiati nel caso in cui la diminuzione dei prezzi fosse quella del 30% come nel 2002. Ci sono poi i risparmi nei confronti del singolo paziente che dovrebbe pagare talvolta il prezzo intero del farmaco, talvolta, la differenza fra il farmaco di riferimento ed il farmaco ricevuto. In ogni caso il prezzo è maggiore di quello che effettivamente sarebbe potuto essere. Vi è inoltre un costo sociale per il settore che vede il numero delle imprese, che potrebbero entrare nel mercato, inferiore a quello che potrebbe esserci se la diminuzione del prezzo determinasse una più elevata domanda. Questa, infatti, determinerebbe un numero maggiore di imprese con conseguente occupazione. Infine un miglioramento complessivo della società che avrebbe un benessere migliore dal punto di vista dell'occupazione e della salute. L'equilibrio che si stabilirebbe è "better off".

Le conseguenze quindi sono gravi. Ci sono molte ragioni che vengono avanzate dai sostenitori dei farmaci generici e che, in qualche modo, giustificano il loro comportamento. Il ragionamento più importante è che i prezzi praticati sono appena sufficienti, dato il livello di produzione raggiunto e la quota del mercato posseduta, a permettere la sopravvivenza delle imprese produttrici dei farmaci generici. Se la quota di produzione non fosse tanto piccola (e ciò rappresenta il vero scandalo rispetto ai paesi europei), anche l'efficienza, si sostiene, sarebbe più elevata e il livello dei prezzi sarebbe più basso.

Ciò è vero, ma la concorrenza non si ottiene con gli accordi con i farmacisti che, come visto, danneggiano il singolo e la società e, dal punto di vista del mercato, distorcono la concorrenza. Infatti, perchè ci sia concorrenza è necessario che ci sia uguaglianza nei prodotti, che ci sia libertà di entrata e di uscita nel mercato, che ci sia perfetta conoscenza da parte del consumatore.

La seconda condizione è soddisfatta, la prima solo parzialmente, la terza non lo è quasi per nulla. Sono varie le argomentazioni. Per quanto riguarda la prima condizione, il fatto che la grande impresa farmaceutica abbia il tempo di stabilire un brand, rende un determinato prodotto diverso dagli altri agli occhi del paziente. Non è necessario che il farmaco sia effettivamente diverso, è sufficiente che ci sia una differenza nell'immaginario del paziente. Inoltre, con riguardo alla terza condizione, il grado di cultura sanitaria è relativamente basso e il paziente, ma anche il medico, non conosce i generici e le loro caratteristiche. Tutto ciò contribuisce a rendere il prodotto equivalente differenziato, comunque non identico, soprattutto rispetto al farmaco branded. Pertanto, perché ci sia effettiva concorrenza è necessario, primo, che i prodotti abbiano lo stesso nome e la stessa immagine; secondo, che sia diffusa, per quanto è possibile, la conoscenza del contenuto del farmaco e quindi tutte le imprese siano messe nelle stesse condizioni, anche dell'immagine. Ne consegue che dobbiamo aumentare le informazioni sanitarie nei confronti del paziente, sicuramente, e secondo alcune indagini, anche nei confronti del medico. Dai risultati dell'Osservatorio promosso dai Laboratori Alter, infatti, circa l'80% dei medici non ha sufficienti informazioni sui farmaci generici.

Ma il mercato non basta. C'è un interesse pubblico che deve essere ben esplicitato, per esempio, nella vigilanza. Non può avvenire che venga ritardata l'introduzione del farmaco nel mercato, soprattutto a seguito di connivenze fra grandi imprese branded, imprese produttrici di farmaci generici e funzionari governativi. È in tali situazioni, come in altre, che l'Autorità per la concorrenza deve vigilare maggiormente sui prezzi che si stabiliscono nel settore. La proposta dell'Autorità italiana per la concorrenza di rendere obbligatoria la prescrizione per un nome comune internazionale avrebbe forse limitato questi meccanismi, ma è sempre stata disattesa e mai accettata. In questi casi, c'è una posizione dominante?

Anche la normativa sulla salute pubblica deve essere più efficace. I fallimenti del mercato in questo settore sono all'ordine del giorno. Bisogna operare perchè si affermi un interesse pubblico e non di parte. La diffusione del farmaco generico conviene a tutta la società. Rendiamola effettiva. In questo caso la concorrenza, monitorata dallo Stato, promuove proprio il benessere collettivo.

Il cervello umano, inventore della "cultura", cioè dell'universo

Anonimo del XXI secolo

In un'età molto avanzata, troppo avanzata rispetto al tempo che mi resta ancora da vivere, mi sono accorto che l'umanità opera in un ambiente costituito da tutti gli oggetti esistenti in natura, qualunque sia la loro origine e dallo spazio nel quale sono contenuti, che è stato progressivamente inventato, e continua ad esserlo, con risultati imprevedibili, dal cervello dei suoi componenti. Inoltre ciascuno di essi ha partecipato e continua a partecipare a questa costruzione entro i limiti delle cognizioni che ha appreso e si sforza di apprendere e dell'elaborazione alla quale è riuscito a sottoporle.

In questa situazione, per me l'effetto più mortificante è rappresentato dal fatto che non ho saputo riconoscere una situazione squadernata davanti ai nostri occhi e tanto elementare da poter essere considerata ovvia e quindi di immediata comprensione. La mia umiliazione si accresce perché ho trascorso la maggior parte della mia vita a occuparmi di ricerca scientifica e quindi ho svolto un'attività che richiede rigore assoluto nell'esame dei fenomeni sottoposti a osservazione.

Esaurita così la mia autocritica, desidero informare coloro i quali, forse incuriositi, hanno deciso di proseguire nella lettura, che esistono dei validi motivi in base ai quali è da considerare ovvia l'invenzione dell'universo da parte del cervello; sì, proprio inventato o, se preferite, ideato, escogitato, concepito da quelle strutture del sistema nervoso centrale dalle quali dipende la vita di relazione dei mammiferi e cioè il rapporto tra un organismo e l'ambiente nel quale opera; nel caso dell'uomo si tratta principalmente dei contatti sociali che ne caratterizzano le funzioni e il comportamento.

A chiarimento per coloro che non si sono mai interessati di biologia o, pur avendola studiata, non ne hanno afferrato l'importanza fondamentale, ricorderò che essa, nelle sue diverse formulazioni, (biologia generale[1], biologia cellulare[2], biologia molecolare[3]) è dedicata allo studio di tutti gli organismi viventi sia vegetali che animali (e quindi anche dell'uomo), per cercare di individuare i processi idonei a riconoscerne lo stato e il suo divenire. Ed è proprio l'esame delle funzioni cerebrali che ha messo in evidenza come esse, per alcune caratteristiche, si differenzino da quelle degli altri apparati. Questa diversità non è apprezzabile per i compiti che riguardano la vita vegetativa[4]; alla nascita o ai tempi predeterminati, la componente regolatrice del sistema nervoso centrale entra in funzione senza intervento consapevole e quindi in assenza di partecipazione attiva.

Molto diversa è la situazione per i compiti della vita di relazione, della quale ho già fatto cenno. Questa, presente nei mammiferi, ha acquisito caratteristiche così complesse e diversificate nel mammifero uomo, da fargli credere di non appartenere alla classe dei vertebrati amnioti omeotermi. Si tratta di un atto di superbia del quale il movente è facilmente comprensibile; ma anche la causa dell'errore è di agevole individuazione ed essa deriva dalle scarse conoscenze sul modo come si è affermata la vita di relazione.

Alcuni decenni fa, e precisamente nel 1976, è comparso un libro, al quale è stato dato un titolo "De la biologie à la culture", che mi colpì allora e che a mio avviso continua a mantenere il suo carattere illuminante. In questa breve frase il termine cultura è da considerare come un processo che ha avuto inizio parecchi millenni fa ed essa è riferita a tutto quello che il cervello ha inventato per permettere agli individui dei diversi raggruppamenti di contrarre rapporti con gli elementi, spesso molto numerosi, presenti nel loro *habitat*. Col progredire dei millenni il suo significato si è allargato e attualmente alla stessa parola è attribuito un significato larghissimo: esso è infatti riferito a tutte le invenzioni del cervello umano, indipendentemente dalla loro natura.

Possiamo così immaginare che questo cammino sia cominciato trovando il sistema per accendere il fuoco, mettendo in funzione il linguaggio, immaginando e costruendo la ruota, poi altri utensili e arrivando, col passare dei millenni, a produrre le tecnologie odierne.

Dando al termine *intrigante* il significato di situazione o forse meglio, prodotto che incuriosendo affascina e avvince, a me sembra che esso si adatti all'altro aspetto delle capacità inventive del cervello, che è diventato concreto dando origine a tutta una serie di discipline che, attualmente, nelle società più avanzate sono coltivate da molti e contribuiscono a formarne la personalità. Mi riferisco alla religione, alla morale, al diritto, alle molteplici espressione dell'arte, alla sociologia e così continuando, fino a uno dei più recenti insegnamenti, indicati con la denominazione di bioetica, che è già fonte di polemiche e diatribe capaci di movimentare la nostra società e la politica.

Siccome la cultura, nelle diverse forme prima elencate, deriva dalle reazioni biochimiche che si verificano nel tessuto nervoso e si trasformano e continuano a trasformarsi in situazioni concrete, trasferendosi, mediante l'apprendimento, ad altri cervelli, il titolo del libro "De la Biologie à la Culture" sintetizza e fissa, in modo convincente, il processo.

A questo punto, per meglio chiarire il significato che intendo dare al termine invenzione, porrò un quesito al quale darò la risposta in modo che possano confrontarla con quella da loro stessi formulata. Si sono mai posti il problema di sapere come funzionano l'apparato digerente e gli altri apparati del nostro organismo, quando essi sono normali? La risposta è sì, soltanto se loro sono curiosi o desiderosi d'imparare e di conoscere. In realtà questi organi svolgono le funzioni ad essi affidate senza il nostro intervento ed è solo la volontà di sapere che ha indotto il cervello a inventare la digestione e il resto per finalità prevalentemente mediche. Per restare all'alimentazione, loro possono facilmente rendersi conto delle difficoltà che avrà incontrato l'*Homo sapiens sapiens*, e quindi l'uomo attuale, ultimo anello evolutivo che interessa gli ominidi[5], agli albori della sua affermazione, per stabilire, tra le cose presenti nell'ambiente che abitava, quelle che poteva ingerire con risultati favorevoli. In questo modo, sospinto da un comportamento innato, la necessità di mangiare, è diventato promotore di un'invenzione che oggi trova riscontro nell'agricoltura e nella zootecnia e quindi in una parte molto vasta della cultura attuale.

Recentemente un comico molto garbato, che ha raggiunto una notevole popolarità come autore di un romanzo giallo di successo, ha scritto una favola, da recitare come una cantata, nella quale racconta le vie attraverso le quali l'uomo, migliaia di anni fa, imparò a coltivare il grano e a utilizzare i chicchi per preparare il pane, la cui confezione ha richiesto a sua volta l'invenzione del forno. Io mi limito ad avere il ricordo dell'aia, spazio nel quale i quadrupedi correndo intorno sulle spighe liberavano i chicchi. Schegge di cultura agricola, della quale le conoscenze acquisite, che sono fondamentali per la sopravvivenza dell'umanità, hanno fatto una scienza che ha permesso di ridurre le persone che se ne occupano e di accrescere, nello stesso tempo, la quantità del prodotto.

La differenza fra comportamenti innati e comportamenti acquisiti, che interessa moltissime specie viventi, è fondamentale per la nostra specie. Per il prevalere dei secondi, questa, fin dai tempi più antichi è diventata consapevole della sua esistenza e, con progressione irrefrenabile, ha saputo costruire le società che ci hanno preceduto e quella attuale. È pertanto comprensibile come l'uomo trovi difficoltà a convincersi di appartenere alla classe di mammiferi, che si distinguono per l'attitudine a trasferire la loro cultura alle generazioni successive. Di queste capacità ne è esempio significativo la comunicazione di studiosi giapponesi che tenevano in osservazione un gruppo di macachi insediati ai limiti di una foresta, vicino al mare. Si tratta di animali che si nutrono di tuberi e, prima di ingerirli li ripuliscono dalla terra, strofinandoli con le mani. Un giorno un giovane componente del gruppo lasciò cadere uno dei tuberi sulla riva e questo venne a contatto con l'acqua del mare. All'animale fu possibile così rilevare che l'acqua allontanava la terra più efficacemente delle mani, e probabilmente anche ne migliorava, per la salinità, il sapore. Il giovane macaco prese l'abitudine di ripulire i tuberi con l'acqua di mare e fu presto imitato dagli altri componenti del gruppo. Il comportamento prima descritto fu trasferito, mediante l'apprendimento, alle generazioni successive, le quali impararono anche a nutrirsi dei crostacei che si depositavano sulle rive.

Nell'uomo esistono dei comportamenti innati non facili da individuare e comunque nemmeno lontanamente paragonabili, per numero e importanza, a quelli acquisiti. Per esempio è stato osservato che bambini ciechi e quindi incapaci di prendere rapporti visivi con l'ambiente, presentano alcune reazioni non differenti da quelle osservate in bambini normali: riso, pianto, corrugazione delle sopracciglia, smorfie. Sono ugualmente innati alcuni comportamenti legati alla riproduzione, ma l'uomo è tale per la sua capacità di trasferire ai figli, mediante l'apprendimento, i comportamenti che stanno alla base della sua cultura. Se ciò non dovesse verificarsi, nei sopravvissuti il comportamento non sarebbe di tipo umano. Ci sono alcuni dati in favore della conclusione prima enunciata, ma la loro validità scientifica è dubbia.

Ricorderò il caso di una bambina in India, che sarebbe stata allevata dai lupi e solo a quattro anni fu raccolta da un pastore. Essa camminava e correva a quattro zampe, mangiava carne cruda ed era mordace. Altri casi simili, anche recenti, indicherebbero l'assenza di comportamenti umani in bambini cresciuti con animali. Sempre restando nel campo delle ricerche non sufficientemente documentate, si racconta che un imperatore delle Indie, alla metà del cinquecento, ha voluto stabilire se dei bambini, non *contaminati* dall'apprendimento di lingue, parlassero in ebraico, espressione del divino. In realtà questi fanciulli, allevati da sordomuti, si intendevano soltanto a segni, come i loro custodi. Ho raccontato questo episodio per ricordare che vengono indicati con la denominazione di muti, i neonati, quando alla nascita sono già sordi per imperfezioni dell'udito, o che diventano tali per malattie delle strutture dell'orecchio intervenute nei primi mesi di vita.

In conclusione, se si escludono i pochi comportamenti innati e la capacità di regolare la funzione ve-

getativa dei diversi apparati, il cervello umano si caratterizza per la sua grande capacità di apprendimento; inoltre, in ogni singolo individuo, i comportamenti culturali si manifestano quando, una volta appresi, siano diventati parte della cultura immagazzinata nelle strutture nervose. Ruffié, per meglio chiarire il significato del passaggio dalla biologia alla cultura, ipotizza che in seguito a una grande catastrofe, potrebbe essere quella nucleare, sopravvivano soltanto alcune delle tribù della Nuova Guinea. Se ciò dovesse verificarsi, noi ritorneremmo alla cultura di ottomila, novemila anni fà, e dovremmo ricominciare a percorrere il cammino che ci ha portato allo stato attuale; e ciò anche se, per caso, si fossero salvati i figli di scienziati, perché essi come tutti gli uomini, sono portatori di attitudini, non di conoscenze. Certamente sorpreso, ma siccome la sorpresa non è comportamento che possa interessare la scienza, mi limito a costatare che la cultura, costruita senza interruzione, a partire da quella elementare, è attualmente un mostro indomabile, che continua ad accrescersi e a diventare facilmente disponibile per tutti coloro che lo desiderano, con un ritmo travolgente. Qualche esempio? Apro il giornale e leggo che la prestigiosa Royal Geographyc Society ha messo a disposizione degli studiosi i suoi archivi costituiti da un milione di carte geografiche, mezzo milione di fotografie e circa quattrocento metri di scaffalature lineari ripiene di manoscritti. Un altro giornale informa i suoi lettori, in un articolo dal titolo "Clima stabile nei prossimi 13 mila anni", che questa conclusione è tratta dall'esame di una carota di ghiaccio lunga tre metri e proveniente dall'Antartide; o ancora che è in studio una legge che prevede la punizione carceraria per gli omofobi, e cioè i dileggiatori degli omosessuali maschili e femminili. Apro un libro di recentissima pubblicazione e trovo che del termine terrorismo, invenzione cerebrale fortemente drammatica, si possono dare 150 definizioni e che lo stesso terrorismo, per mantenersi attuale, si allarga a quello animale, all'ecoterrorismo e al cyberterrorismo, quest'ultimo contro il funzionamento delle reti informatiche, dalle quali dipendono i servizi pubblici in una società moderna. E ogni giorno di quanti libri dovrei leggere almeno il titolo per conoscere il ritmo di accrescimento della cultura?

Come già sottolineato, attribuire aggettivi, ai quali sia affidato il compito di esaltare le qualità dei processi biologici non ha molto senso; tuttavia non riesco a reprimere la mia sorpresa per le capacità dimostrate da un tessuto di struttura certamente complessa, ma, per molti aspetti biochimici, non dissimile da quelli rilevabili in altri organi che esercitano funzioni meno vistose, ma ugualmente indispensabili. Cercherò di chiarire questa situazione riesaminando il caso dell'apparato digerente. La nostra attenzione su di esso o, per essere più precisi, sulla bocca e sulla masticazione, è provocata dal senso di fame che si attenua e scompare dopo un pasto sufficiente. Il fenomeno interessa tutti i mammiferi, ma solo quando è stato preso in esame dal cervello umano è diventato cultura, attraverso l'invenzione dell'apparato digerente e delle sue funzioni. In tempi relativamente recenti questo argomento è stato affrontato con i criteri nei quali attualmente si riconosce la scienza.

Ritornando alle funzioni del tipo prima indicate, di competenza del tessuto cerebrale, ho ritenuto di dover affidare il compito di metterle in evidenza al verbo inventare, perché esso unisce al significato di escogitare, quello di realizzare e, per altro verso, di rispondere a tutti i quesiti, se ritenuto necessario, raccontando frottole o, se preferite, fantasie. Su questo argomento avrò occasione di ritornare; ora mi limito a darvene un esempio che ritengo sufficientemente significativo. Noi dobbiamo molta riconoscenza a quei cervelli che ci insegnarono ad accendere il fuoco, ma non sappiamo chi fossero. Il problema ce lo ha risolto un altro cervello, di cui conosciamo la grande personalità; mi riferisco a Eschilo, che ha utilizzato il semidio Prometeo, ritenuto giustamente, se fosse stato vero, benefattore del genere umano, perché avrebbe riportato sulla terra agli uomini, che ne erano stati deprivati, il fuoco nascosto in una canna. Per questo suo atto che oggi potremmo definire umanitario, egli fu punito[6]. Per completezza d'informazione confesserò che con Prometeo ho un conto aperto. Non riesco più a ricordare in quale tragedia egli informava il pubblico che, prima che lui desse le medicine agli uomini, questi morivano per mancanza di terapie efficaci. Sembra proprio una televendita e io mi permetto di fare presente ai lettori non medici gli indirizzi terapeutici che fino al 1700 hanno dominato la scena della medicina. I trattamenti principali erano rappresentati essenzialmente dai salassi e dai purganti associati ai clisteri. In proposito il Prof. Pagliaro, in una conferenza dedicata alla terapia, ricordandone la storia, si domanda: "Perché uomini non più stupidi di noi, hanno continuato a prescrivere, per lungo tempo, trattamenti che ci appaiono oggi irragionevoli e di cui avrebbero dovuto costatare - da un paziente all'altro, da un giorno all'altro e da un secolo all'altro - la totale inefficacia?". Ai quesiti prima formulati egli dà delle risposte molto ragionevoli, che non riassumo perché porrò più avanti lo stesso tipo di domanda per una situazione solo apparentemente diversa. Mi limiterò a ricordare che attualmente si rimane ugualmente perplessi nei confronti delle terapie dette alternative; non le indicherò con le loro denominazioni specifiche per evitare che mi capiti quello che è successo a uno dei più seri, preparati e illustri personaggi della nostra televisione, il quale è stato denunziato per aver espresso dei dubbi sull'efficacia di uno di questi trattamenti. Per fortuna, ma io pre-

ferisco dire per giustizia, dopo qualche anno, egli fu assolto da un magistrato consapevole. A ulteriore chiarimento aggiungerò che le terapie prima ricordate fanno parte della cultura inventata dal cervello, e le incertezze sul giudizio negativo formulato su di esse sono da considerare come un esempio della difficoltà di riconoscere quando i risultati dell'attività cerebrale si possono considerare utili per l'uomo.

Tuttavia prima di affrontare questo aspetto del problema, riesaminiamo brevemente il rapporto tra la biologia e la cultura attuale. Quest'ultima, per la sua vastità, è difficilmente delimitabile e la parte che rimane utile e quindi efficace è quella che, attraverso l'apprendimento, ritorna ai tessuti dai quali ha preso origine. Sono essi che la tengono viva e la accrescono, proponendo in questo modo, un viaggio inverso che va dalla cultura alla biologia. Nel cervello dei neonati non c'è traccia di cultura e questo organo la acquisisce soltanto attraverso l'apprendimento. È triste riconoscere come il processo prima considerato, che è obbligatorio, determini differenze abissali tra le società attuali e tra i componenti di una stessa società. Quando si confrontano le economie dei diversi paesi, è comprensibile che si giudichino peggiori quelle che non riescono ad assicurare un apporto alimentare sufficiente e sono quindi la causa della elevata mortalità infantile, situazione da considerare una realtà ingiustificabile. Ma ci sembra ugualmente drammatica la loro sopravvivenza se essa si associa a un apprendimento insufficiente e non controllato. Ritorno a ripetere che questo si realizza mediante le informazioni che percepiamo attraverso gli organi di senso, in particolare la vista e l'udito, e gli insegnamenti che riceviamo da coloro che ci sono vicini e quindi più specificamente prima i genitori e poi i maestri e le altre figure alle quali è affidato il compito educativo. In questa situazione, coloro i cui genitori sono assenti, che non sanno leggere e ricevono scarsi insegnamenti, trovano grosse difficoltà a recepire la cultura che si configura come espressione della specie umana. È doloroso riconoscerlo, ma si tratta di situazione che tende a riportare l'uomo verso il passato remoto.

Nel mondo ci sono più di sei miliardi di fegati, di pancreas, di milze, di coppie di reni che, quando sono in buone condizioni, funzionano in modo simile, con differenze quantitative molto ridotte e per questo considerate fisiologiche. Attraverso i trapianti, essi sono anche intercambiabili. Nel mondo ci sono ugualmente più di sei miliardi di cervelli non intercambiabili, che conferiscono a coloro che ne sono proprietari atteggiamenti culturali che li differenziano e li caratterizzano; ciò dipende essenzialmente dagli insegnamenti che hanno ricevuto e dal modo con il quale li hanno elaborati.

Di questa situazione la consapevolezza è scarsa ed è verosimile che solo un numero limitato di persone sia al corrente dei processi che hanno permesso di trasformare le attività biochimiche in cultura, la natura di quest'ultima, la sua estraneità al cervello del neonato e la modalità con la quale lo stesso cervello del neonato riesce ad appropriarsene.

Mancando questa conoscenza, è facile attribuire le caratteristiche personali a condizioni innate, mentre pur non volendo disconoscere la differenza di capacità, dipendenti dalle strutture, il fattore determinante è costituito dal tipo di cultura che ci è stato offerto e non infrequentemente, rifilato o propinato, soprattutto nelle prime fasi dell'apprendimento e cioè quando la capacità critica è ancora ridotta. Nella prima infanzia si è scarsamente consapevoli di quello che si impara. Ho sentito bambine che cantavano il nostro inno nazionale e affermavano di essere pronte alla morte. Se alle stesse bambine si racconta che sono state trovate sotto un cavolo, quale motivo avrebbero per non crederlo?

Anche il modo immaginifico con il quale si indicano le modalità della nascita rappresenta un'invenzione e più precisamente una storiella utilizzata dal cervello e quindi un aspetto della cultura; e pertanto c'è anche il compito di riconoscere non dico il vero dal falso, ma il fantastico dall'attendibile. Certo la bambina, diventata ragazza, sorriderà al ricordo di avere creduto che è stata trovata sotto un cavolo, ma essa non si accorge che, molto probabilmente, nel suo cervello sono immagazzinate tante informazioni che lei ritiene veritiere, o meglio attendibili, ma non lo sono. E, per restare all'esame dei processi che regolano la riproduzione umana, l'atto necessario per conseguirla lo indicherei con l'aggettivo notorio, ma soltanto dopo che esso è stato ripetuto, e per fortuna continua ad esserlo, per un'infinità di miliardi di volte, il cervello è stato capace di inventarlo, individuando i meccanicismi che lo regolano e lo sviluppo del feto fino alla nascita; per questo evento ha trovato anche un'espressione semplice, ingenua e nello stesso tempo veritiera per descriverlo: venire alla luce.

Esaminando lo stato della cultura ci si accorge che spesso non è facile riconoscere la parte creata unicamente o principalmente dalla fantasia, da quella che possiamo definire attendibile, per la riproducibilità dei fatti esaminati. In questa situazione ciascuno di noi, col passare degli anni, diventa sempre più consapevole di quella parte della cultura che è entrata nel suo cervello mediante l'apprendimento e ne esprime la personalità. In casi non frequenti, essa diventa il punto di partenza per nuove invenzioni.

Nell'ottocento e nel novecento è stato particolarmente valorizzato l'aspetto scientifico della cultura, conosciuto anche nei secoli passati, ma non sufficientemente valorizzato. La sua forza dirompente deriva dal fatto che essa si basa sulla ricerca e, attraverso l'analisi della riproducibilità dei fenomeni osservati, è

possibile formulare un giudizio sulle loro caratteristiche.

Il metodo scientifico ha trasformato la condizione di vita delle società che lo hanno messo in movimento e si propaga, anche se più lentamente, a quelle che ne hanno preso consapevolezza con ritardo. Ad esso dovrebbe anche essere affidato il compito di invalidare tutta quella immensa parte della cultura che pur nascendo dalla fantasia, è considerata da coloro che la praticano e la utilizzano, come elemento fondante della società alla quale appartengono.

È facile intendere che mi riferisco prevalentemente alla religione e mi scuso con gli eventuali lettori credenti, nel caso in cui quello che ho scritto ferisca le loro convinzioni. Sono consapevole che anche i più antichi raggruppamenti umani, iniziatori della costruzione della cultura, hanno sentito la necessità di affidarsi a un'entità superiore che li proteggesse. Ma sono ugualmente consapevole che nei millenni successivi, nessuno è mai riuscito a fornire un elemento obiettivo, anche minimo, idoneo a documentarne l'esistenza.

Malgrado l'assenza di convalide, la fortuna che tutte le religioni hanno avuto, nelle diverse epoche, deriva dal fatto che esse, sulla base di alcuni principi di provenienza divina diretta o indiretta, sono riuscite a imporre dettami assoluti e quindi non criticabili.

È ovvio che i principi ai quali mi riferisco sono stati inventati dal cervello, ma ritengo difficile, se non impossibile, convincere di questo dato elementare, coloro che li hanno fatti propri e li propagandano anche nella speranza di ricevere un premio nella vita futura.

Le altre invenzioni fantasiose sull'argomento sono rappresentate dall'esistenza dell'anima e dalle punizioni e dai premi che l'aspettano alla fine della vita e al ritorno ai luoghi di provenienza.

Dopo aver ascoltato o letto discorsi di questo tipo, non si può fare a meno di esprimere al cervello le più vive congratulazioni per la duttilità e la ricchezza della sua fantasia; ma nello stesso tempo non si può non stupirsi che persone adulte e coltivate possano credere a questa fantasia. Invece che credere avrei voluto scrivere "continuare ad avere fede", ma siccome è possibile che ciò avvenga perché sono portatori di fede, sarò loro grato se vorranno rileggere, nelle pagine precedenti, quanto ha scritto il Prof. Pagliaro a proposito della svolta che, nell'ottocento, ha avuto la medicina, quando è riuscita a liberarsi dei dettami che ne hanno compromesso lo sviluppo nei secoli precedenti. Riporto la stessa frase, mutandola di quel tanto che è necessario per adattarla alla situazione in esame: "Perché uomini non più stupidi di noi hanno continuato a credere per così lungo tempo a racconti che ci appaiono oggi irragionevoli e dei quali avrebbero dovuto costatare - da un soggetto all'altro, da un giorno all'altro, da un secolo all'altro - la mancanza di validità."

Temere punizioni, aspirare a premi dopo la morte o affidarsi ai miracoli durante la vita è un sistema che distorce le funzioni che dovrebbe avere l'apprendimento. L'uomo infatti può contribuire al mantenimento di un equilibrio sociale accettabile se è consapevole delle sue responsabilità, consapevolezza che si esprime nella necessità di rispettare alcune leggi "morali", inventate dal cervello e le norme che ne rappresentano l'attuazione pratica, indicate ugualmente dal cervello.

So di semplificare troppo l'argomento e di essere ripetitivo, ma è possibile che persone dedite agli studi e apprezzate per la loro personalità, possano ritenere attendibile il creazionismo e non prendere in considerazione la teoria di Darwin? Certo una delle conquiste delle quali le società europee e americana giustamente si vantano è quella di avere assicurato a ogni singolo cittadino la libertà di pensiero e di parola e quella di azione, sempre che essa non leda i diritti degli altri.

Facciamo un esempio: se un cittadino afferma che non ci sono motivi per ritenere che la terra giri intorno al sole, lo guardo con interesse; ma se il cittadino è studente di astronomia e se ricevo questa risposta nella qualità di esaminatore, lo boccio. Oppure: se un cittadino afferma che è possibile prevedere il futuro di un uomo conoscendone la data di nascita e i suoi rapporti con gli astri, cerco di evitarlo se sono al corrente che egli svolge questa attività dietro remunerazione. O ancora, se un medico viene a conoscenza che un cittadino suggerisce a un malato un rimedio ritenuto efficace due o tre secoli fa, cosa deve fare per rispettare l'opinione del suggeritore? E quale deve essere la nostra posizione nei confronti di parlamentari che legiferano sulla base di presupposti religiosi in contrasto con quelli laici?

Ritornando all'attualità, oggi ho letto sul giornale una notizia molto significativa e idonea a eccitare i credenti. Su una statua denominata il Cristo degli Abissi, temporaneamente rimossa dal sito sottomarino, è stata scoperta la sagoma di un volto sofferente, che riconosciuto o ritenuto corrispondente a quella di Padre Pio, ha richiamato subito una processione di credenti. Sullo stesso giornale era riportato il testo greco e a fianco la traduzione di un brano del dialogo di Platone, intitolato a Protagora, nel quale sono descritte le difficoltà alle quali va incontro l'uomo per ottenere una convivenza civile e gli errori che la compromettono. È il testo del tema di greco proposto per l'esame di stato degli studenti del Liceo Classico. Esso così si conclude: "*Allora Zeus, temendo per la nostra stirpe, che si estingua del tutto, mandò Hermes a portare agli uomini Rispetto e Giustizia perché fossero basi dell'ordinamento politico e legami aggreganti di amicizia*." Platone è nato nel 427 a. C.; non credo che Zeus sia riuscito nel suo intento, né penso che Platone giudicasse attendibili le cose che scriveva. So invece che nei miei ricordi scolastici la storia si configu-

ra principalmente come narrazione del susseguirsi di guerre delle quali, spesso con aggettivi appropriati se ne indicano i territori interessati al loro svolgimento, la durata e le finalità. Quella scoppiata nel 1914, quindi meno di un secolo fa, è detta grande, per sottolineare il numero delle persone che vi presero parte e quindi metterne in evidenza la vastità delle sofferenze e la quantità spropositata di morti. Se ciò non bastasse, a circa 20 anni di distanza dalla sua fine ne scoppiò un'altra ugualmente crudele e più sanguinosa. Io non studio più la storia, ma sono necessariamente a conoscenza che, anche se con scarso interessamento dell'Europa, le guerre non sono mancate e alcune sono ancora in corso. Inoltre è ritornata di moda un'ideologia in favore della pace che può attuarsi facilmente abolendo la guerra!

Le due condizioni prima ricordate, e cioè la pace e la guerra, sono state naturalmente inventate e coltivate dal cervello, rappresentano elementi di spicco della cultura e sono sottoposte a continue revisioni. Esse hanno avuto un ruolo fondamentale nella formazione delle radici delle nostre società e della sterminata letteratura sull'argomento; mi limiterò a ricordare un solo verso di Orazio "*Dulce et decorum est pro patria mori*" perché propone un invito non dissimile da quello rivolto ai piloti giapponesi di effettuare missioni suicide colpendo con l'aereo carico di esplosivi, bersagli nemici.

Nessuno può negare il diritto alle società e ai singoli cittadini di rivendicare le proprie radici; ma deve essere considerato ugualmente un diritto cercare di capire quanto, nella loro formazione, abbiano contribuito errori, sopravvalutazioni, principi opinabili e non raramente fantasie cerebrali assolutamente inattendibili.

Come esempio di questa possibile evenienza ricorderò che uno dei più grandi benefattori dell'umanità, Galileo Galiei, il 2 giugno del 1633, subito dopo aver abiurato o meglio subito dopo essere stato costretto ad abiurare pronunciò la frase: "*Eppur si muove* ", che è una specie di monito sulla validità, se preferite, sull'attendibilità dei fatti documentati dalla scienza. Sono uomini di questo tipo che, evitando la stagnazione, attivano l'umanità e così accrescono la cultura utile. Per esempio, se non ci fossero stati i cervelli di alcuni ricercatori che, con i metodi individuati dalla scienza, non avessero scoperto e quindi inventato gli agenti infettanti e altri, successivamente, non avessero sintetizzato e quindi inventato delle molecole capaci di ucciderli, quando essi sono insediati dentro gli organismi viventi, noi continueremmo ad essere colpiti dalle epidemie, né si sarebbe allungata la vita media, evento che certamente rallegra coloro che ne usufruiscono, anche se preoccupa un poco i sociologi.

Guardando retrospettivamente lo sviluppo della cultura, si rileva la divaricazione profonda tra quella universale, sostenuta dalla scienza sperimentale e l'altra, che prende origine dalle diverse componenti di una stessa società e da società che si differenziano per la loro provenienza e per caratteristiche di tipo economico e religioso.

La prima ha dato e dà frutti straordinari e ne promette di imprevedibili. La seconda ha certamente continuato a sviluppare un forte spirito di critica, si è arricchita di discipline raffinate ed è riuscita ad operare anche in favore della pace; e tuttavia i risultati non possono essere giudicati esaltanti se le guerre, come già ricordato, continuano e la fame e la sottoalimentazione sono ancora presenti in molte parti del mondo. Personalmente non ho la competenza necessaria per esaminare e discutere questa situazione. Resto tuttavia perplesso sulla possibilità che la cultura "altra" si rinnovi tenendo conto dei risultati ottenuti dalle ricerche biologiche, perché mi sembra che essi non vengano presi in sufficiente considerazione.

È accettabile che una persona di cultura non sia consapevole che tutti i suoi atti sono controllati e guidati dalle attività che si svolgono nel cervello, così come l'urina è il risultato ultimo della funzione renale e la bile è il risultato ultimo di una delle funzioni del fegato. E mi dicano loro quale valore può avere indicare con l'appellativo di anima, una entità alla quale viene anche attribuito la caratteristica di sopravvivere alla morte del suo proprietario e di ritornare a mondi immaginari. In realtà, quella che i credenti, fedeli agli insegnamenti dei millenni trascorsi, chiamano anima è la capacità ideativa del tessuto cerebrale trasmessa attraverso le azioni, le parole e gli scritti, dal proprietario di quel tessuto. Nelle società che vengono definite evolute, esiste certamente un gruppo considerevole di cittadini che coltivando la loro "spiritualità", preferiscono studiare il passato e dedicarsi ad attività seduttive come ascoltare la musica, seguire i progressi e la varietà delle espressioni artistiche, leggere o ascoltare la poesia o lasciarsi affascinare dal teatro piuttosto che assistere all'uccisione di animali che rappresentano il nostro nutrimento; vivere in mezzo agli odori emanati dai fiori, piuttosto che fra gli effluvi provenienti da stalle frequentate da erbivori o peggio ancora da onnivori o carnivori. Tuttavia se ritengono valido quanto ho scritto a proposito dell'anima, come si può accettare una distinzione tra materialismo e spiritualismo, dando a materialismo il significato di dottrina che riconosce come unico oggetto di indagine la materia e a spiritualismo il valore che deriva dallo spirito e cioè da un'entità immateriale o contrapposta al materiale della quale sono componenti il pensiero, la volontà, i sentimenti e altro. È facile rendersi conto che, per ritenere valide posizioni di questo genere, bisogna rinunziare a dare valore e significato alla ricerca biologica, che classifica l'uomo tra i mammiferi, ma lo diversifica da essi. La differenza può

essere giudicata non piccola e questo parere mi ricorda una storiella che ebbe successo in periodo fascista; per tale datazione è probabile che sia ora poco conosciuta. L'episodio è immaginato nel corso di una riunione che ha per oggetto l'esame della diversità dei comportamenti tra l'uomo e la donna e uno degli oratori, dopo averne illustrato le somiglianze, aggiunse: "*certo ci sono delle piccole differenze*". A quel punto uno degli ascoltatori lo interruppe e gridò: "*e per quelle piccole differenze, eia eia eia alalà*". Per chi non lo sapesse questo era il grido d'ovazione, ma anche di incitamento usato dai fascisti per inneggiare al Duce.

Le diversità tra esseri viventi sono abissali e certamente molto superiori a quelle di origine cerebrale, riconoscibili nelle scimmie e in altri mammiferi. Tuttavia, anche volendo valorizzare il raffronto in modo da individuare non la quantità, ma la qualità, quale è il prototipo di uomo che deve essere considerato come punto di riferimento: il filosofo, l'erudito, il poeta, il musicista o l'uomo che non ha studiato, che non sa leggere, che è rimasto all'oscuro del progresso e di conoscenze che potrebbero sembrare elementari, per esempio gli alberi o le spiagge, se egli ha sempre abitato tra i ghiacci, o il mare, se è sempre vissuto nella giungla?

Per evitare equivoci, desidero subito sottolineare che, in questi ultimi anni, la ricerca scientifica ha affrontato con impeto lo studio dei meccanismi che permettono al cervello di svolgere la sua funzione cognitiva, con risultati molto brillanti. Mi pare invece che sia stato trascurato un quesito essenziale, che riguarda lo studio di tutte le diverse funzioni. Lo formulerò ricorrendo a una locuzione latina che è adattabile all'inesauribile desiderio di conoscere dei ricercatori. La locuzione è: "*Cui prodest?*" e a me sembra che gli studiosi delle funzioni del sistema nervoso centrale, interessati a conoscere i rapporti tra le differenze di strutture e la localizzazione delle diverse attività, non abbiano sufficientemente valutato il fatto che l'organo al quale è riconosciuta la capacità di avere dato inizio e successivamente continuato a inventare la cultura, quando viene al mondo dentro il soggetto che se lo porterà dietro per tutto il periodo in cui resterà in vita, possiede una forte capacità di apprendimento, ma non ha alcuna informazione su ciò che diventerà il suo patrimonio culturale. È probabile che nessuno degli adulti che gli stanno vicino e pertanto rappresentano i loro educatori iniziali abbia formulato un programma per realizzarlo; quindi il processo si verifica spesso spontaneamente con meraviglia commossa quando il bambino pronuncerà la prima parola o con meraviglia stupita quando formulerà la prima domanda. Se la società nella quale cresce ha una connotazione religiosa, ed essa è di tipo cattolico, presto verrà a conoscenza che egli ha il dovere di rispettare i dieci comandamenti, quelli che Dio diede a Mosè sul monte Sinai. Di tutti, ma in modo più specifico del primo, costaterà la forza impositiva ed è poco probabile che egli si chieda o si chiederà in prosieguo se gli stessi principi o alcuni di essi fossero già stati elaborati dalla cultura precedente a quella nella quale è stato prepotentemente immesso. È poco probabile, che egli, uomo o donna che sia, si chieda il motivo per il quale la tutela nei confronti del desiderio sessuale sia limitata alla donna altrui e se lo stesso dettame non riguarda le donne, nei confronti degli uomini altrui. Non è certo mia intenzione ricorrere al detto del poeta secentesco J. De Santeuil che satireggiava con allegria "*castigat ridendo mores*", né ne avrei la capacità. E pertanto, dopo essermi scusato con loro, ritorno al discorso iniziale. Quando si individua un processo biochimico o di altra natura, il primo problema che ci si pone è: "a che cosa serve?"; e se non si trova subito la spiegazione, si rimanda in attesa di chiarimenti. Probabilmente per mancanza di cultura, io non riesco a capire la funzione biologica di molti apprendimenti e non credo che questo argomento sia stato affrontato con sufficiente vigore. Per dare consistenza alla valutazione prima formulata ricorrerò a due esempi che giudico dimostrativi. Il primo si riferisce all'alimentazione. Il nutrimento è infatti al centro degli interessi di tutti gli esseri viventi. Nel caso dei mammiferi, esaurito il periodo dell'allattamento, intervengono attivamente i genitori procurando il cibo e, per esempio nel caso dei carnivori, insegnando ai figli, con l'esempio, come si attua la predazione. Per l'uomo, nelle nostre società, l'apprendimento alimentare è parte integrante degli insegnamenti che si ricevono guardando e ascoltando; in alcune famiglie esso può risultare incongruo per colpa dei genitori o degli adulti che la compongono. In questo quadro va sottolineato che le necessità alimentari sono diventate il movente dell'invenzione e dello sviluppo dell'agricoltura e della zootecnia, il "*cui prodest*" è ovvio. Non mi sembra invece che possa trovare una giustificazione biologicamente valida lo sviluppo dell'arte culinaria, l'arte della preparazione dei cibi, che si è diffusa in tutto il mondo e ha cultori raffinati.

La situazione è analoga per la funzione riproduttiva, largamente studiata nei mammiferi dal punto di vista comportamentale. Verosimilmente partendo dalla fisiologia dell'atto riproduttivo, il cervello è riuscito a rallegrare, a rattristare e, in ogni caso, a deliziare il genere umano inventando l'amore, facendolo credere il sentimento più significativo che nasce naturalmente dall'animo e che regola e condiziona gran parte della vita umana. Ed io ritorno a chiedermi quale funzione biologica possa avere l'amore se esso, come tutte le cose che ci affascinano, ha sull'uomo ripercussione variabile, che dipendono dal modo col quale ha addobbato, e quindi guarnito di comportamenti appresi, il cervello. È tuttavia facile rendersi conto che anche se l'amore è una delle forme di partecipa-

zione dei rapporti interumani più diffusa, quello comune alla maggior parte degli uomini, è di natura molto semplice e assai lontana dalle fantasie con le quali è stato descritto, cantato, maledetto o osannato da migliaia di anni, per opera degli specialisti che ne hanno curato e continuano a curarne lo sviluppo. E io ritorno a chiedermi di che natura sia l'anello che collega l'atto biologico della riproduzione, giudicato piacevole o molto piacevole, ma a volte non condiviso da uno dei due partner, in genere quello femminile, e il sentimento appreso, indicato con la parola amore. Se nei casi portati come esempio è inequivocabile l'origine biologica promotrice dei due apprendimenti fantasiosi, la meraviglia si accentua quando ci si accorge che molte delle invenzioni, appartenenti agli intellettuali, si sono sviluppate in assenza di stimoli biologici esterni al cervello, come la necessità di mangiare o l'atto della riproduzione. Mi riferisco all'arte, alla filosofia, ma anche alla matematica o alla musica e al resto, anche se coltivati da un numero limitato di uomini, rispetto a quello infinito dei soggetti che abitano il mondo.

Lo ripeto, è difficile, se non impossibile, individuare i motivi biologici che stimolano il cervello a produrre un tipo di cultura che sollecita i suoi estimatori a scrivere articoli e trattati spesso di non facile comprensione e la cui lettura, per i non iniziati, richiede un forte impegno. Non essendo dotato di un tipo di fantasia idoneo ad avanzare ipotesi sull'argomento, ne considero l'aspetto meno impegnativo. Per esempio, solo ritenendolo uno svago, si può immaginare che uno o più cervelli, non molto tempo fa, abbiano riesumato la parola ermetismo riservata a una dottrina mistico-filosofica tardo-ellenistica, Questa parola che, nel linguaggio comune, è considerata sinonimo della condizione di oscurità, fino alla incomprensibilità, dai suoi promotori fu riferita a un tipo di poesia di difficile interpretazione, che meravigliò la mia giovinezza quando credetti di poter capire il poemetto "*meriges d'un faune*", di Mallarmé o alcuni componimenti di Montale o di Quasimodo.

Mentre la riscoperta dell'ermetismo può essere considerata come un elegante divertimento intellettuale, diversa è la situazione culturale dei giochi che forse ancora si propongono di esercitare il corpo e la mente per svago, e che sono diventati uno degli esempi più significativi della capacità fantasiosa del cervello, alla quale non è possibile attribuire una anche piccola finalità biologica. Oggi il gioco, qualunque sia il tipo delle sue innumerevoli forme, è strettamente collegato con le gare, i primati e le insidie del "doping" e non è facilmente comprensibile l'importanza e il significato e quindi il valore da attribuire alla corsa dei 100 metri, effettuata in meno di 10 secondi e considerata un traguardo straordinario, oppure alla conquista della vetta dell'Everest. So bene che a questi quesiti la cultura "altra" dà risposte che ritiene esaurienti e convincenti. Per contro io, forte del "*cui prodest*", formulo lo stesso quesito alla folta schiera di studiosi che rivolgono la loro attività o parte di essa allo studio della metafisica e del soprannaturale. Mi riferisco a personalità meritevoli del massimo rispetto, che riconoscono i meriti di Galileo Galilei, deprecano il fatto che egli sia stato costretto ad abiurare e apprezzano le scoperte dell'astronomia. Alle stesse personalità desidero fare presente che anche la biologia ha il dovere di mettere in evidenza tutte le fantasie che costellano il metafisico, il soprannaturale e il trascendente, spesso identificato col divino. In proposito va sottolineato che è stata proprio la ricerca biologica a mettere in evidenza come, quando si nasce, il tessuto cerebrale offra solo disponibilità; esse diventano, col tempo, elementi concreti attraverso gli apprendimenti che permettono ad una parte della cultura di ritornare alle strutture dalle quali ha preso origine.

Entrando nel merito, prima di concludere desidero differenziare la parte della cultura che si riconosce nelle scienze sperimentali da tutto il resto che è certamente preponderante.

La scienza sperimentale, in un numero ridotto di anni, trascurabile rispetto al numero di anni che vanno dal periodo durante il quale *l'Homo sapiens sapiens* cominciò ad affermare la sua supremazia, fino alla data odierna, ha saputo sbarazzarsi di tutto il ciarpame che ne ostacolava lo sviluppo e ha offerto ai cittadini delle nazioni più progredite, in seno alle quali ha potuto più facilmente svilupparsi, condizioni di vita impensabili nei secoli precedenti. Per restare alla biologia, e in particolare alla medicina, era difficilmente prevedibile la scomparsa del vaiolo nel mondo o la riduzione drastica in Occidente, di malattie, come la malaria, la sifilide e la poliomielite che ancora all'inizio del secolo passato segnavano la vita di coloro che ne erano colpiti. O, in altri campi, di mandare l'uomo sulla luna e di farlo tornare sulla terra.

I vantaggi offerti dalla scienza sperimentale sono sotto gli occhi di tutti e l'assuefazione ad essi si trasforma facilmente nel diritto ad averli.

Nello stesso periodo tutto il resto della cultura ha ugualmente continuato a svilupparsi. Mi riferisco per esempio a quella classica che affonda le sue radici nelle indiscusse personalità del periodo greco-romano o alla cultura religiosa, che in alcune parti del mondo, è considerata egemone. Ne sono custodi gli intellettuali, che hanno inventato nuove discipline idonee a studiare e a influenzare i comportamenti umani. I risultati di queste attività non sono certamente esaltanti; è infatti necessario ricordare ancora una volta come il '900 sia stato il secolo più sanguinario tra quelli di cui abbiamo ricordo per l'efferatezza dei comportamenti e il numero dei morti moltiplicato dalla messa a

punto di mezzi inventati dalla scienza sperimentale, ma utilizzati per finalità diverse dai responsabili della cultura "altra".

È probabile che il confronto tra i risultati ottenuti dalla scienza sperimentale e quelli conseguiti dalla parte della cultura che si occupa dei comportamenti umani non sia proponibile. Anche se lo desidera fortemente, l'uomo non può volare se prima non inventa un mezzo idoneo, mentre ha poche difficoltà per diventare Caino. In questa situazione può nascere il dubbio che i principi sui quali sono basate le nostre certezze greco-latine e i principi religiosi siano inidonei a raggiungere le finalità desiderate, come lo erano le certezze che hanno ostacolato lo sviluppo delle scienze sperimentali?

Questa interrogazione, posta da un mammifero come sono io, forse merita una riflessione. Giudichino loro.

A me non resta che ringraziare coloro che hanno completato la lettura di questo scritto, e anche se le scuse non potranno arrivare, pregare o sperare che coloro i quali lo hanno interrotto non ne vogliano all'autore.

Pietro Benigno*

* Il Prof. Pietro Benigno Professore ordinario di farmacologia dal 1954 ha prestato la sua opera presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo dove, per 12 anni consecutivi, ha ricoperto anche la carica di Preside.

1 Studio degli organismi viventi, dal punto di vista della loro esistenza, della loro forma, del loro metabolismo e della loro riproduzione.

2 Studio delle caratteristiche funzionali, ultrastrutturali (non visibili al microscopio ottico, ma solo a quello elettronico) e fisiologiche della cellula.

3 Studio delle strutture molecolari a livello cellulare, per riconoscere le reazioni che stanno alla base dei processi vitali.

4 L'insieme delle funzioni necessarie per la sopravvivenza dell'organismo, comprendenti quelle digestive, respiratorie, circolatorie, escretorie, genitali.

5 Il termine uomo è usato correntemente per indicare un'individuo appartenente alla famiglia degli Ominidi, ordine dei primati classe dei Mammiferi. L'unica specie vivente è l'*Homo sapiens*, altre specie, come l'*Homo abilis* e l'*Uomo erectus*, si sono estinte.

6 Fu legato a una colonna e il tormento consisteva nel fatto che, durante il giorno un'aquila gli rodeva il fegato. La punizione era infinita perchè, di notte, lo stesso organo tornava a crescere. Studi abbastanza recenti dimostrano che se, parzialmente asportato, il fegato può riprodursi a questa caratteristica è sfruttata nei trapianti epatici. Se qualcuno vuole crdere che quanto raccontato da Eschilo sia un'istituzione, ne ha tutto il diritto.

L'industria farmaceutica e l'equità di genere

Francesco De Santis

Delegato della Ricerca di Farmindustria

Condizioni di salute delle donne nella UE[1]

Le donne rappresentano il 52% della popolazione. La speranza di vita delle donne è aumentata fino a superare gli 80 anni, mediamente 6 anni di più rispetto alla media maschile.

Cause di decesso (tutte le fasce d'età): malattie dell'apparato circolatorio (40%), patologie tumorali (25%), malattie dell'apparato respiratorio (5%), suicidi e infortuni (5%). Donne fumatrici: 25% (in costante aumento), in eccesso di peso (20%), con peso insufficiente (15%).

Condizioni di salute delle donne in Italia[1]

Dal 1951 ad oggi: un mese di vita guadagnato ogni quattro. **Italia**: tra i paesi più longevi al mondo.

L'aspettativa di vita per le donne è di **84,0** anni, per gli uomini 78,3 (media 2007: 81 anni).

Cause di decesso (tutte le fasce d'età): malattie dell'apparato circolatorio (44,6 casi/10.000), patologie tumorali (23,6 casi/10.000), mammella (24,9%), tumori cutanei (no melanoma) 14,8%, colon (8,2%), polmone (4,6%), stomaco (4,5%).

Alcuni importanti fattori di rischio per la salute delle donne[2]

Fumo: (il 16,4% della popolazione femminile sopra i 15 anni fuma sigarette); Obesità: (il 9,7% della popolazione femminile ne è affetta); Alcol: (il 60% della popolazione femminile sopra gli 11 anni assume bevande alcoliche); Droghe: (il 23,3% delle ragazze tra i 15 e i 19 anni assume sostanze cannabinoidi).

Assistenza agli anziani

Ospiti con più di 65 anni nei presidi residenziali assistenziali (273 donne/10.000 ab.) (uomini: 120/10.000 ab.).

Consumo dei farmaci

Le donne vivono di più, si ammalano di più e usano farmaci con maggiore frequenza: 39,58 donne su 100 (rispetto a uomini: 29,86%).

Per la medicina siamo tutti uguali, o meglio, tutti maschi!

Tradizionalmente, la fisiologia maschile è stata considerata l'unico modello sul quale calibrare la prevenzione, la diagnosi e la terapia.

Ignorare le differenze di genere significa distorcere la scienza medica e la pratica sanitaria.

"**Gender**": differenze fisiologiche, psicologiche, sociali e culturali tra i sessi per evidenziare anche le dimensioni non biologiche della salute.

Popolazione italiana: (m) 28.949.747 (f) 30.669.543 (tot.) 59.619.290 [Istat, novembre 2008].

Farmaci non solo per l'uomo ma per gli "esseri umani"

Nonostante le donne siano le più grandi consumatrici di farmaci e le più soggette alle reazioni avverse da farmaco, gli effetti dei farmaci sono studiati prevalentemente sugli uomini e le dosi medie calcolate su un uomo dal peso di 70 chilogrammi. Tale situazione determina pesanti ripercussioni a livello scientifico, medico, sociale e sanitario.

L'importanza della salute al femminile

Le statistiche italiane sullo stato di salute della popolazione vedono le donne prevalere sugli uomini in quasi tutte le patologie. Negli studi clinici non si tiene ancora in adeguata considerazione la prevalenza numerica del sesso femminile e le differenze fisiologiche tra uomo e donna.

L'arruolamento delle donne negli studi clinici è ancora limitato: 13% del campione (AIDS), 38% del campione (cardiopatia ischemica), nella schizofrenia la percentuale maschile è 5 volte superiore a quella femminile.

Farmacologia gender oriented: cronologia di un cambiamento

1932, Nicholas e Barrow: dose di barbiturici ipno-inducente nella femmina di ratto 50% inferiore rispetto a quella dei ratti maschi

1974, Kato[a]: non esistono differenze importanti nel metabolismo dei farmaci legate al sesso

1977, Giudicelli e Tillment[b]: alcune differenze "sesso dipendenti" delle risposte ai farmaci non richiedono aggiustamenti terapeutici

Primi anni '90: rari gli studi clinici che includevano le donne. Scarsa possibilità di evidenziare differenze di genere

1995, Mann[c]: le donne sono le più grandi consumatrici di farmaci etici e non

1998, 21° Century Program dell'OMS: Health Equity: riconoscimento ufficiale delle differenze di genere

2000, Fattinger[d] - 2000, Szarfman[e]: il sesso femminile è il più soggetto alle reazioni avverse da farmaci.

Polimorfismi genetici nelle donne: differenze di genere, fattori di rischio, insorgenza di malattia

Alcuni esempi di conoscenza acquisita[3]

Endometriosi [Glutatione S-Transferasi - GST]

GST M1 e GST T1: delezione del gene > assenza della proteina > assenza attività antiossidante correlata

GST P1 (+ 313 A/G) e GST A1 (-69 C/T): mutazioni puntiformi > perdita funzione antiossidante

Osteoporosi: Recettore della vitamina D (VDR)

Fok 1 (ATG>ACG), Bsm I (A-G); Taq I (T-C): recettore del collagene I A1 (COLIA 1)

Introne 1 2046 (G-T): recettore della calcitonina (CTR)

Pro 463 – Leu: recettori degli estrogeni (ESR)

Pvu II (IVS 1- 397 T/C); Xba I (IVS 1- 351 A/G)

Polimorfismo a singolo nucleotide (SNP): ricerca avanzata per programmi di terapia personalizzata

Dalla singola mutazione genetica alla comparsa di patologie complesse

Martha Perez Rodriguez[i], ottobre 2008: Neoplasia della cervice uterina: 161 P

Baroncelli S. et al.[f], luglio 2008: Replicazione HIV nel latte materno: beta-defensin-1

Anne Coleman[g], Research Programme 2007-2009 University of California: Alterazioni in 15 geni che controllano il metabolismo osseo correlate all'insorgenza di Degenerazione Maculare Senile in donne ultrasettantacinquenni

Santosa S. et al.[h], dicembre 2007: SNP dei geni ABCG 5 e ABCG 8 associati ad alterazione dei livelli di colesterolemia in soggetti di sesso femminile

Farmaci su misura delle donne: cosa fare?

Studi preclinici su animali di entrambi i sessi per valutare efficacia e tossicità sesso dipendente.

Studi clinici contenenti informazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche nel sesso femminile.

Studi clinici per verificare efficacia, sicurezza e tollerabilità dei farmaci nelle donne.

Studi clinici sulle interazioni farmaco-farmaco, farmaco-nutriente, farmaco-rimedio botanico.

Grande attenzione per la salute della donna: una mission condivisa dalle imprese del farmaco

Promuovere una consapevolezza sociale e individuale sui fattori di rischio legati alla salute femminile (non solo aspetti riproduttivi, ma anche ruolo sociale).

Sostenere una cultura della salute di genere per favorire la consapevolezza dell'equità e della pari opportunità.

Stimolare la ricerca sulle principali patologie che colpiscono l'universo femminile e sulle loro implicazioni sociali, politiche e economiche (per valorizzare le conoscenze scientifiche e diffondere adeguate informazioni).

Patologie di genere: le malattie più frequenti delle donne e conseguenze socio-economiche[4]

Malattie cardiovascolari: Killer n° 1 tra i 44 e i 59 anni. Osteoporosi:

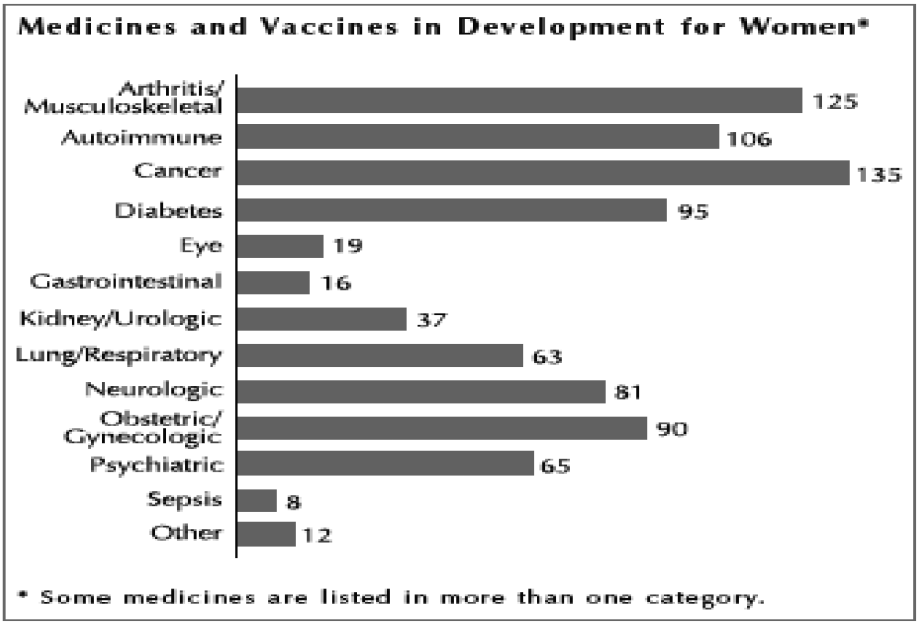

Fig. 1 "More than 700 Medicines are in testing for Diseases of major concern to American Women"[5]

23% delle donne over 40 (in Italia, 3,5 milioni di donne, con un rapporto 4:1 rispetto agli uomini). Costo socio-sanitario (costi diretti da parte del SSN + costi indiretti relativi alla perdita di giornate lavorative e dipendenza dai familiari): 2,6 miliardi di euro/anno. Endometriosi: prevalenza 10%; 30% nelle donne infertili. Costo sociale (giornate di lavoro non effettuate): 4 miliardi di euro/anno. Tumori (mammella, cervice uterina, polmone). Depressione: principale causa di disabilità tra i 15 e i 44 anni. Demenza (> 65 anni): incidenza -5,2% (m), 7,5% (f). Violenza (fisica, sessuale e psicologica) in Italia, tra i 16 e i 70 anni: 7 milioni di donne subiscono abusi.

Farmindustria e SIF, insieme per la diffusione della cultura delle differenze di genere

Azioni comuni e contributi sinergici per favorire: l'integrazione del punto di vista della differenza del genere nella "politica" e nelle "politiche della sanità"; l'incentivazione della ricerca orientata a evidenziare le differenze di genere nella salute (fattori di rischio, prevenzione, cronicità, disabilità, salute riproduttiva); il sostegno a qualificate iniziative di diffusione e di sensibilizzazione sul tema "Le donne e i farmaci".

Una nuova sfida da affrontare ... insieme

Sostenere, in sinergia con le istituzioni pubbliche e private interessate, il processo educativo e formativo necessario per: superare alcune argomentazioni che hanno giustificato il reclutamento – esclusivo o prevalente – di soggetti adulti di sesso maschile nelle sperimentazioni cliniche; raggiungere un "consenso" internazionale per la definizione di procedure, metodologie e regole finalizzate alla conduzione e gestione della ricerca clinica nei soggetti femminili (attualmente né l'Italia né l'Europa hanno adottato norme in merito); migliorare, in definitiva, le condizioni di sicurezza di impiego dei farmaci nelle donne.

Bibliografia

1 Ministero Salute – Verso un piano di azioni per la promozione e la tutela della salute delle donne e dei bambini, 8 Marzo 2007.

2 Libro bianco sulla salute della donna (luglio 2007).

3 Vichi S. *et al.*, Sitox, (luglio 2006).

4 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (Settore Salute – nov 2008) e O.N.Da – Libro bianco sulla salute della donna, luglio 2007.

5 Fonte: PhRMA, 2007: Report "Medicines in Development for Women".

Note

a. Kato R. Sex-related differences in drug metabolism. Drug Metab Rev. 1974; 3(1): 1-32.

b. Giudicelli JF, Tillement JP. Influence of sex on drug kinetics in man. Clin Pharmacokinet. 1977; 2: 157-66.

c. Mann C. Women's health research blossoms. Science 11 1995 Vol. 269 no. 5225 pp. 766-770.

d. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T, Meier PJ. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. Br J Clin Pharmacol. 2000 49: 58-67.

e. Szarfman A. Gender related "higher than expected" Drug event combinations in spontaneous adverse drug event reports. 2000, FDA Science Forum-FDA and the science of safety: new perspectives. Washington February 14/15/2000. Abstract D05.

f. Baroncelli S, Ricci E, Andreotti M, Guidotti G, Germano P, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, De Rossi A, Giuliano M. Single-nucleotide polymorphisms in human beta-defensin-1 gene in Mozambican HIV-1-infected women and correlation with virologic parameters. AIDS. 2008; 22: 1515-7.

g. Coleman AL. Sources of binocular suprathreshold visual field loss in a cohort of older women being followed for risk of falls (an American Ophthalmological Society thesis)

h. Santosa S, Demonty I, Lichtenstein AH, Ordovas JM, Jones PJ. Single nucleotide polymorphisms in ABCG5 and ABCG8 are associated with changes in cholesterol metabolism during weight loss. J Lipid Res. 2007; 48: 2607-13.

i. Perez Rodriguez M. et al. 161 - P: single nucleotide polymorphism of TNF in women with cervical intraepithelial neoplasia. Human Immunology Vol. 69 suppl. 1 October 2008 p. S88. 34 th annual ASHI Meeting abstracts 2008.

Il placebo e sperimentazioni cliniche: aspetti farmacologici ed etici

Pier Andrea Borea e Pierangelo Geppetti°*

**Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Farmacologia, Università di Ferrara*
°Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Università di Firenze

Introduzione

Per approfondire e chiarire i dubbi sull'eticità e l'importanza dell'utilizzo del placebo nelle sperimentazioni cliniche, il Comitato Etico della Provincia di Ferrara ha deciso di organizzare un Workshop intitolato "Il placebo nelle sperimentazioni cliniche - Aspetti farmacologici ed etici" che si è tenuto il giorno 17 gennaio 2009 presso l'Aula Magna dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, sotto l'egida dell'Università di Ferrara e dall'AUSL di Ferrara, con il Patrocinio della SIF (Sezioni Emiliana e Toscana) e con la coordinazione scientifica del Prof. Pier Andrea Borea e del Dott. Ulrich Wienand (AUSL di Ferrara). Il workshop, rivolto a medici e docenti della Facoltà di Medicina e Chirurgia, componenti dei Comitati Etici, farmacisti, biologi, infermieri, tecnici di laboratorio e psicologi, ha visto la partecipazione di oltre 200 colleghi. Dopo il saluto del Presidente del Comitato Etico della Provincia di Ferrara, Prof. Adalberto Ciaccia, il Prof. Borea ha definito il termine "placebo", cioè quella serie di reazioni dell'organismo, non derivanti dai principi attivi presenti nella terapia, ma bensì prodotte dalle attese dell'individuo, e che però possono contribuire in maniera significativa all'efficacia della terapia stessa. Ha quindi evidenziato la crescente sottomissione ai Comitati Etici di sperimentazioni cliniche che prevedono l'utilizzo del placebo e la difficoltà riscontrate nell'applicazione, caso per caso, dei punti della Dichiarazione di Helsinki e delle *Good Clinical Practice*. Per dibattere questi temi sono state quindi raccolte a Ferrara varie competenze che vanno dal giurista, al medico legale, al neurofisiologo, a vari farmacologi, componenti di Comitati Etici toscani ed emiliani.

Gli aspetti normativi ed etici nell'uso del placebo

L'intervento del Prof. Baldassare Pastore (Preside della Facoltà di Giurisprudenza, Università di Ferrara) si è focalizzato sugli aspetti giuridici relativi al trattamento di un soggetto con il placebo e sui principi etici riguardanti la comunità medica espressi nella Dichiarazione di Helsinki. Questo discorso evidentemente affronta il tema delle libertà del singolo individuo citate nei principali articoli della Costituzione (Art. 2-13), per cui si pone l'esigenza di garantire al soggetto il rispetto del principio di beneficenza, o almeno di non-maleficenza, fatto salvo, ovviamente, anche il rispetto per il principio di autodeterminazione, che rende indispensabile l'acquisizione di un consenso informato (Convenzione di Oviedo, Art. 2,5) e consapevole all'arruolamento nello studio clinico (Dichiarazione di Edimburgo, 2000). Alla luce di tali premesse l'assegnazione al trattamento con placebo di un gruppo di soggetti appare eticamente censurabile quando sottrae dei malati a una terapia disponibile e di provata efficacia, con conseguente rischio di insorgenza o riacutizzazione della malattia o comunque di sofferenza altrimenti evitabile. Nel secondo intervento, il Prof. Francesco Maria Avato (Medico Legale, Università di Ferrara) ha sottolineato gli aspetti Etici generali legati alla sperimentazione clinica con placebo. A questi interventi introduttivi ha fatto seguito una riflessione sugli aspetti neurofisiologici e psicobiologico relativi al placebo ed all'effetto placebo.

Meccanismi del placebo e dell'effetto placebo rispetto alle malattie ed ai trattamenti

L'effetto placebo, per lungo tempo ritenuto esclusivamente un fattore confondente nella ricerca clinica e farmacologica, oggi viene considerato un fenomeno psicobiologico meritevole di per sé di indagine scientifica, studiato con strumenti neurobiologici sofisticati, che vanno da studi di neuroimaging a studi di binding recettoriale in vivo. Così il Prof. Fabrizio Benedetti (Università di Torino) ha introdotto la sua relazione in cui ha definito l'effetto (o risposta) placebo come fenomeno biologico dovuto al contesto psicosociale del paziente e della terapia, che ne rende possibile la distinzione rispetto ad altri fenomeni (storia naturale della malattia, regressione verso la media, bias legati al paziente) per i quali si rilevano effetti benefici in seguito alla somministrazione di una sostanza inerte (placebo) per una relazione temporale anziché di causa-effetto. Attualmente, la locuzione "effetto placebo" viene spesso accompagnata da quella "effetti placebo-correlati". Tale formula permette di definire una serie di fenomeni che, sebbene distinguibili dall'effetto placebo in quanto non legati alla somministrazione di una sostanza inerte, ne condividono i meccanismi. Le molteplici componenti dell'effetto placebo, derivate dall'azione su sistemi specifici per le diverse condizioni, sono state osservate e studiate in vari ambiti della fisiopatologia. L'*attesa del*

beneficio ha un ruolo fondamentale nell'effetto placebo nella patologia dolorosa, nella malattia di Parkinson, nella depressione, nell'ansia ed anche nelle patologie del sistema cardiovascolare. Il *condizionamento classico* è coinvolto nell'effetto placebo osservato nelle risposte immuni, nella secrezione ormonale e nel sistema respiratorio. Lo studio degli effetti placebo correlati, indotti dalla *suggestione verbale* e dalla esecuzione del *trattamento in aperto o in cieco*, in patologie dolorose permette di indagare la componente psicologica legata alle aspettative del paziente in assenza di manovre per la somministrazione del placebo. In questo specifico contesto l'effetto placebo e gli effetti placebo-correlati risultano in parte mediati dall'attivazione degli stessi sistemi su cui agiscono i farmaci oggetto dello studio, i cui effetti quindi risultano dalla sommazione di effetti farmacologici ed effetti legati al contesto psicosociale. Da ciò deriva il principio della "incertezza farmacologica", per cui nessun operatore sanitario può essere certo dell'azione di un agente farmacologico, poiché la sua azione farmacodinamica è sempre "perturbata" dagli effetti indotti dall'atto della somministrazione.

L'uso del placebo in studi su patologie neuropsichiatriche

L'utilizzo del placebo nelle sperimentazioni cliniche, ha sottolineato il Prof. Fabrizio De Ponti (Università di Bologna), è argomento molto dibattuto poiché può essere considerato sotto diverse angolazioni. Se da un lato il placebo è spesso indispensabile per saggiare la reale efficacia di una terapia farmacologica, dall'altro esso non deve comportare l'esposizione dei pazienti ad un rischio ingiustificato. Merita una riflessione la posizione assunta recentemente dalla FDA, che formalmente non fa più riferimento esplicito alla Dichiarazione di Helsinki, bensì utilizza come standard la sola Good Clinical Practice della International Conference on Harmonization. Tuttavia, queste norme, per quanto di indiscusso valore internazionale, non affrontano compiutamente alcuni dei principi fondamentali della Dichiarazione di Helsinki, tra i quali il corretto uso del placebo. È pertanto necessaria da parte del Comitato Etico un'attenta valutazione caso per caso degli studi clinici controllati con placebo e tale valutazione non può limitarsi alla semplice verifica dell'esistenza o meno di un trattamento di efficacia comprovata per stabilire l'eticità dell'uso del placebo. Nello specifico, esistono aree della medicina dove l'utilizzo del placebo non solo è necessario, ma può anche essere eticamente giustificato perché le terapie disponibili, quando esistono, sono di efficacia molto limitata. Un esempio in questo senso è dato dalla sclerosi multipla. Un altro esempio è dato dalla depressione, dove ricorrere al controllo con placebo permette di verificare la reale efficacia del nuovo farmaco tanto più che l'entità dell'effetto placebo è molto variabile tra studi diversi. Nel valutare l'accettabilità del placebo va anche considerata l'adeguatezza dell'informazione al paziente e le precauzioni prese per minimizzare il rischio.

L'uso del placebo in studi oncologici

Nella sperimentazione clinica oncologica, ha riferito il Prof. Mario Del Tacca (Università di Pisa), i risultati di studi clinici randomizzati controllati con placebo hanno evidenziato che nei gruppi placebo può essere osservato un miglioramento dei sintomi, ma non del *performance status* o della qualità di vita, tranne in alcuni casi considerati singolarmente. La risposta clinica al placebo è risultata positiva in piccole percentuali di pazienti con carcinoma renale, per la possibilità di remissione spontanea di questa patologia. Per quanto il trattamento placebo possa migliorare il controllo del dolore e in qualche caso la qualità di vita, esso non può incidere sulla progressione della patologia oncologica. Le agenzie regolatorie (FDA, EMEA) sostengono che l'uso sperimentale del placebo è meno giustificato quando siano disponibili trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza o ridurre la morbidità e prevedono l'impiego sperimentale del placebo in combinazione con altri trattamenti efficaci (trattamenti *add-on*) per ridurre il rischio di mortalità e danni irreversibili. Nonostante queste indicazioni, disegni di studi clinici randomizzati e controllati su pazienti oncologici continuano a contemplare l'uso del placebo non come trattamento add-on, ma come monoterapia (letrozolo *versus* placebo nel carcinoma mammario; sunitinib *versus* placebo nel GIST; sorafenib *versus* placebo nel carcinoma renale). Alla luce di queste evidenze, deve essere approfondito quanto sia eticamente possibile continuare a concedere l'uso del placebo quando esistono trattamenti attivi che possono influire positivamente sulla malattia oncologica.

L'uso del placebo in studi su patologie cardiovascolari

Il Prof. Alessandro Mugelli (Università di Firenze) ha ricordato come il 29 ottobre 1981 fu annunciata dal National Heart, Lung and Blood Institute la sospensione anticipata di 9 mesi dello studio BHAT (Beta-blocker Heart Attack Trial) che aveva lo scopo di valutare se il propranolo fosse in grado di ridurre la mortalità in pazienti con infarto cardiaco acuto. Lo studio fu prematuramente interrotto, perché la mortalità per tutte le cause era significativamente ridotta nel gruppo trattato con propranololo rispetto al gruppo placebo (7,2 vs 9,8%). Il Direttore dello NHLBI in un'intervista a Science dichiarava: "*Until now, we had nothing for patients who survived a heart attack. Now we have a drug that reduces mortality by 26%. That's an astonishing figure*". Oggi il trattamento delle malattie cardiovascolari si avvale di numerosissimi interventi farmacologici di provata efficacia, che hanno contribuito in modo sostanziale all'incremento dell'aspettativa di vita osservato nel mondo occidentale negli ultimi 30 anni. Si capisce bene come, in questo contesto,

il dilemma sull'eticità dell'uso del placebo negli studi clinici controllati assuma una particolare rilevanza nelle sperimentazioni cliniche cardiovascolari. A titolo esemplificativo è stato preso in esame il caso dello studio di nuovi antipertensivi o di combinazioni di antipertensivi già noti e l'uso del placebo. Sono state discusse le problematiche che i comitati etici si trovano ad affrontare per districarsi tra linee guida, temi etici e raccomandazioni delle agenzie regolatorie.

L'uso del placebo in studi su patologie dolorose

Partendo dalla già citata considerazione che l'uso del placebo nei *trials* clinici è controverso, particolarmente nei casi in cui sia già disponibile un trattamento di provata efficacia, esso può comunque essere preso in considerazione quando provochi un disagio solo temporaneo e non esponga a rischi inaccettabili o quando il confronto con comparatore attivo non conduca a risultati scientifici attendibili; il Prof. Pierangelo Geppetti (Università di Firenze) ricorda come l'EMEA suggerisca il controllo con placebo nei trial randomizzati confirmatori per farmaci sviluppati per alcune patologie dolorose. L'EMEA raccomanda inoltre l'utilizzo di *rescue medication* per tutelare il benessere dei soggetti coinvolti nella sperimentazione. Dati derivanti da metanalisi su trials su patologie dolorose mostrano che la risposta al placebo non è influenzata dal rapporto di randomizzazione (quindi dalla minore o maggiore aspettativa dei pazienti di essere trattati con placebo), dall'anno di pubblicazione o dal contesto socio-culturale in cui gli studi sono condotti. Curiosamente, viene riportata una differente frequenza nell'effetto nocebo (effetti avversi indotti dal placebo), più alta negli USA rispetto all'Europa, evidentemente causata da un diverso contesto psicosociale nelle due realtà geografiche. La grande variabilità dei *placebo-responders* negli studi sull'emicrania o sul dolore neuropatico indica chiaramente la necessità dell'utilizzo del placebo. Quindi nonostante la disponibilità di comparatore attivo, sono raccomandati studi a tre bracci (farmaco, comparatore e placebo), con l'utilizzo di rapporti di randomizzazione favorevoli all'allocazione dei soggetti ai bracci con trattamenti attivi.

Gli interventi sono stati seguiti da un vivace dibattito, concluso dal Prof. Achille Caputi, Presidente della Società Italiana di Farmacologia.

I farmaci generici: il caso dell'Orange Book

Giuseppe Cirino

Dipartimento di Farmacologia Sperimentale, Università Federico II di Napoli

Il farmaco generico e la normativa

Il ***farmaco generico*** è stato introdotto con la Finanziaria '96 (l. 28/12/95) che lo definisce come "Farmaco, la cui formulazione non sia più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio attivo seguita dal nome del titolare della AIC". Successivamente, il D.L. n° 323 del 20 Giugno '96, convertito in L. n° 425 del 8 Agosto '96, ha rielaborato ed ampliato il concetto di farmaco generico, pervenendo alla attuale definizione: ***Generico****: medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.* Lo stesso D.L. 323/96 stabilisce che l'immissione in commercio dei generici è autorizzata dal Ministero della Salute, sulla base di una documentazione che attesti la ***bioequivalenza*** rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata, con la stessa composizione quali-quantitativa dei principi attivi, stessa forma farmaceutica e stesse indicazioni terapeutiche. Lo stesso decreto stabilisce anche che la documentazione di ***bioequivalenza*** non è richiesta qualora:

- La domanda di AIC sia presentata dal titolare della specialità a brevetto scaduto (o da un suo licenziatario).
- I metodi di fabbricazione e di officina di produzione siano identici.
- Via di somministrazione e caratteristiche della specialità rendano le variazioni di composizione quali-quantitative irrilevanti rispetto alla biodisponibilità (es. fiale e.v.).
- Seguendo la procedura di registrazione nazionale, l'AIC sia concessa dall'AIFA (D.L. n°219 del 24 Aprile 2006).

I procedimenti adottati per la produzione e il controllo di qualità del farmaco generico devono rispettare

tutti i principi e le linee guida delle Norme di Buona Fabbricazione, ragion per cui il farmaco generico è formalmente un prodotto con le stesse garanzie di qualità della corrispondente specialità.

Il Medico ed il farmaco generico

Le politiche governative, orientate al contenimento della spesa in materia di Sanità Pubblica, incoraggiano i medici a prescrivere i farmaci generici (1-3). I medici, tuttavia, "*sentono*" che questa pressione interferisce con la loro capacità di prescrivere il trattamento più efficace ed appropriato per il paziente, obbiettivo che è comunque comune alle politiche governative che garantiscono ai medici la libertà di prescrivere generici od i *brand-name*. Prima di sostituire una specialità a brevetto scaduto con un prodotto generico, i medici e le autorità dovrebbero anche considerare le potenziali conseguenze sia cliniche che farmaco-economiche[1-3].
In un recente studio condotto in Italia sono stati selezionati 183 medici di cui 74 ospedalieri (40%) e 109 medici di medicina generale (60%) cui è stato distribuito un questionario elaborato da un gruppo di lavoro costituito da medici e farmacisti[1].
Dalla analisi dei dati è risultato che la maggioranza dei medici (86%) si dichiara in generale favorevole al farmaco equivalente, ma la percentuale scende per ciò che concerne gli utilizzatori. Infatti, in questo studio, un medico su 5 li prescrive raramente o mai. I principali motivi legati ad una scarsa prescrizione in generale risultano legati ad una limitata accettazione del paziente od a precedenti esperienze negative legate all'uso del generico. In particolare, i medici prescrittori riportano problemi di efficacia terapeutica. Ad esempio, in questo studio, sono stati riscontrati problemi con il lansoprazolo, la nimesulide ed in misura minore con beta bloccanti, diuretici, antidepressivi ed ACE-inibitori. In sostanza la percezione sull'effettiva bioequivalenza è ancora messa in questione dal medico prescrittore nonché dal paziente, generando un circolo vizioso che rende i generici meno utilizzati di quello che dovrebbero o potrebbero essere. In realtà ciò che penalizza i generici non è solo la percezione ma anche la presenza di alcuni problemi oggettivi che sono sollevati e cui il medico non trova risposta certa come, ad esempio, quello della reale equivalenza terapeutica. A riprova di questo nello studio in questione gli intervistati ascrivono una minor efficacia terapeutica al generico collegandola ad una mancanza di reale equivalenza (29%) od ad una differenza di formulazione tra la specialità ed il generico (24%).

The Orange Book

La pubblicazione conosciuta come Orange Book[4] è una pubblicazione prodotta dalla FDA negli Stati Uniti conosciuta ed è elaborata dalla FDA ed esattamente dal *Center for drug evaluation and research approved drug products with therapeutic equivalence evaluations*. Questa lista è stata distribuita per la prima volta nel 1979 ed è divenuta pubblica nel settembre 1984 in base ad uno specifico emendamento che obbliga la FDA tra le altre cose a rendere pubblica la lista dei farmaci approvati con un aggiornamento mensile ed è ora alla sua ventisettesima edizione e consta di 1.069 pagine.
Nell'introduzione sono chiariti alcuni concetti cardine su cui si basa il manuale ed in particolare sono chiariti i concetti di

- Farmaceutico equivalenza
- Farmaceutico alternativa
- Terapeutico equivalenza
- Bioequivalenza
- Biodisponibilità

I prodotti farmaceutici sono considerati ***farmaceutico equivalente*** se contengono lo stesso principio(i) attivo(i), hanno lo stesso dosaggio, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione. Prodotti equivalenti contengono la stessa quantità di ingredienti, nello stesso dosaggio, ma possono differire in caratteristiche quali forma farmaceutica, meccanismo di rilascio e confezione.
I prodotti farmaceutici sono considerati ***farmaceutico alternativi*** se contengono la stessa molecola attiva come tale, oppure sotto forma di sale, estere, complesso o contengono una concentrazione differente della molecola. Altri ***farmaceutico alternativi*** sono: forme farmaceutiche e dosaggi differenti per un singolo prodotto da parte di una singola ditta; formulazioni a rilascio prolungato in alternativa o in comparazione con forme a rilascio immediato o standard.
I farmaci sono considerati ***terapeutico-equivalenti*** se rispondono a tutti questi requisiti:

- Farmaceutico equivalenti
- Bioequivalenti
- Approvati come tollerabili ed efficaci
- Etichetta appropriata
- Prodotti in accordo alle norme vigenti di buona fabbricazione

I farmaci **terapeutico-equivalenti** sono considerati possedere lo stesso effetto clinico e tollerabilità.
I prodotti farmaceutici sono considerati **bioequivalenti** se sono dei **farmaceutico equivalenti,** il cui grado di assorbimento non è statisticamente differente, quando sono somministrati a pazienti o soggetti alla stessa concentrazione e in condizioni sperimentali simili. La **bioequivalenza** può essere dimostrata attraverso saggi in vivo ed in vitro, ***trials clinici*** comparativi o ***studi farmacodinamici***. La **biodisponibilità** è la velocità e la concentrazione alla quale il principio attivo in un ***farmaceutico equivalente*** è disponibile al sito d'azione del farmaco. La **biodisponibilità** può essere valutata da misure (di vario tipo) che riflettono la velocità e l'estensione dell'assorbimento.
In realtà leggendo tutte queste definizioni al lettore del manuale appare subito chiaro che la cosa più importante è la presenza della equivalenza terapeutica. Nell'Orange Book la terapeutico-equivalenza è indicata da due codici che appaiono vicino al nome del farmaco. Per i farmaci la cui terapeutico equivalenza è accertata appare la lettera A, mentre,

quelli che al momento non sono considerati terapeutico equivalenti, hanno il codice B. Le sostanze che hanno il codice B possono avere problemi di bioequivalenza non ancora chiaramente risolti o più frequentemente hanno attribuito questo codice a causa di problemi di formulazione di una specifica forma farmaceutica, piuttosto che per problemi legati all'ingrediente attivo. Alla lettera A o B è poi aggiunta una seconda lettera. Ad esempio un prodotto AA indica un prodotto ad un dosaggio convenzionale, che non presenta problemi di bioequivalenza. Esistono poi prodotti codificati AB che hanno dei requisiti di bioequivalenza necessari particolari cui poi si può aggiungere un numero AB1, AB2 etc. Questo avviene perché un generico può avere più di un farmaco di riferimento. Ad esempio la nifedipina in USA è commercializzata come ADALAT o PROCARDIA; se il generico sarà bioequivalente con ADALAT sarà AB1 se invece è bioequivalente con PROCARDIA sarà AB2. Ulteriori spiegazioni esulano dallo scopo di questo breve articolo.

Conclusioni

In conclusione se il mercato dei generici deve avere una spinta efficace essa può venire soltanto da una corretta informazione sulla terapeutico-equivalenza. Infatti, bisogna creare fiducia nel medico nei confronti del generico, nel paziente ed in tutti gli operatori sanitari in modo da attivare un circolo virtuoso. Come si può realizzare questo? Penso che l'esempio dell'Orange Book sia la strada giusta per creare questo circolo virtuoso attraverso un'informazione corretta che si basa sulla valutazione di dati oggettivi cui il medico e/o il farmacista possono fare riferimento.

Bibliografia

1 Redazionale: Farmaci generici: dubbi o pregiudizi Dialogo sui Farmaci 2: 75-77, 2007.

2 Birkett DJ. Generics – equal or not? Australian Prescriber 26: 85-87, 2003.

3 McLachlan AJ *et al.* Frequently asked questions about generics medicine. Australian Prescriber 30: 41-43, 2007.

4 Orange Book download o consultazione: http://www.fda.gov/cder/ob/ (da leggere le prime 22 pagine).

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano
e-mail: *franconi@uniss.it*
e-mail: *sifcese@comm2000.it*
Internet site: http://farmacologia-SIF.unito.it

CONSIGLIO DIRETTIVO
Presidente:
Achille Patrizio Caputi
Presidente-eletto:
Carlo Riccardi
Segretario:
Pier Luigi Canonico
Past President:
Giovanni Biggio

Consiglieri:
Elisabetta Cerbai, Alessandra Concas, Diana Conte Camerino, Filippo Drago, Giorgio Racagni, Marco Scatigna

Quaderni della SIF
Comitato di Redazione: Giovanni Biggio, Sandra Brunelleschi, Pierluigi Canonico, Ida Ceserani, Diana Conte Camerino, Carlo Riccardi, Francesco Rossi

Direttore Responsabile: Flavia Franconi

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

La rivista è pubblicata con grant educazionale di:

ratiopharm