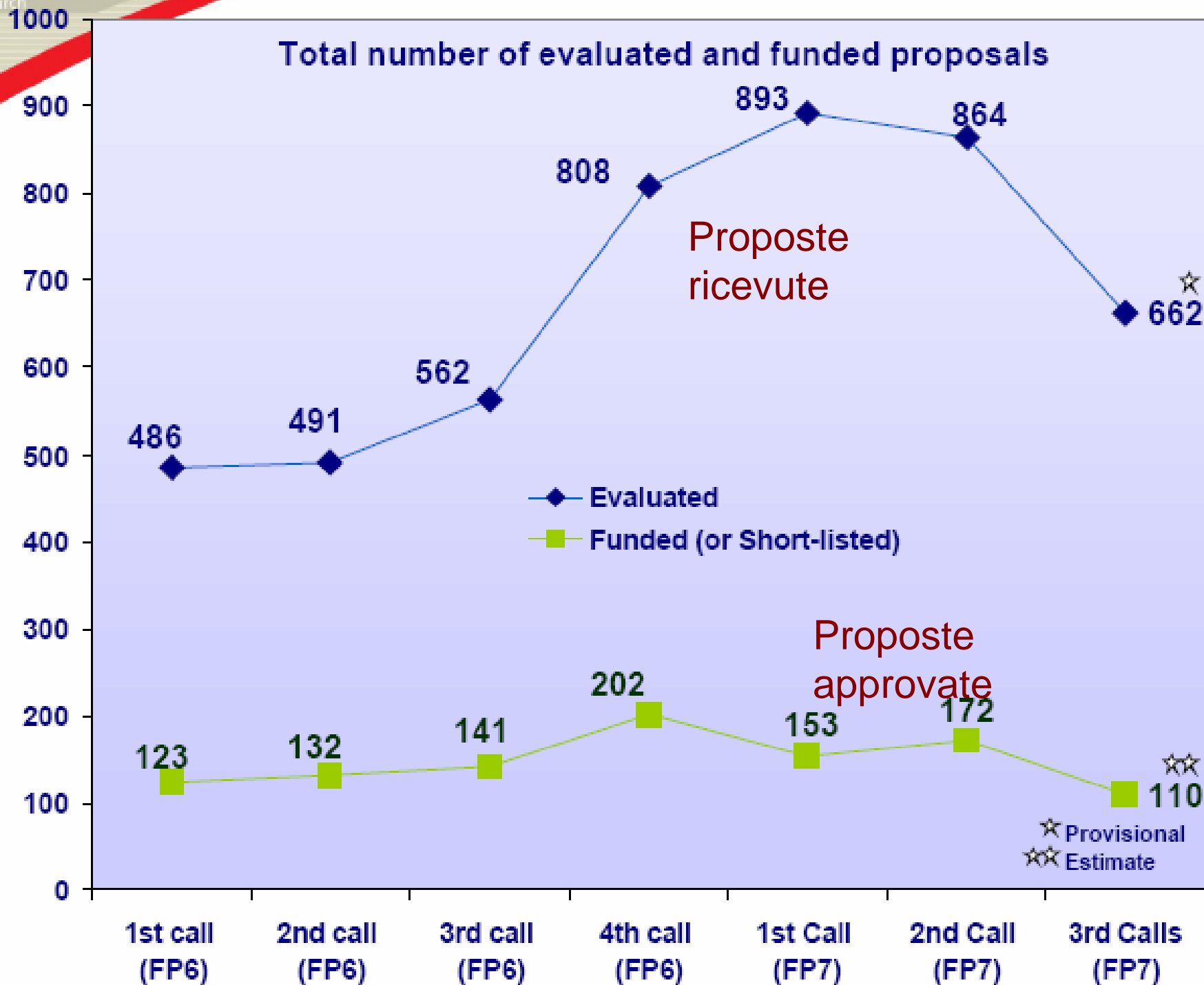


Associazione Giuseppe Dossetti  
*Camera dei Deputati - 20 MARZO 2009*

Farmaci Innovativi:  
*l'impegno*  
*dell'Istituto Superiore di Sanità*

*Stefano Vella*  
*Dipartimento del Farmaco - ISS*

*Contribuire a far crescere  
la partecipazione del nostro  
Paese  
ai Progetti di Ricerca Europei*



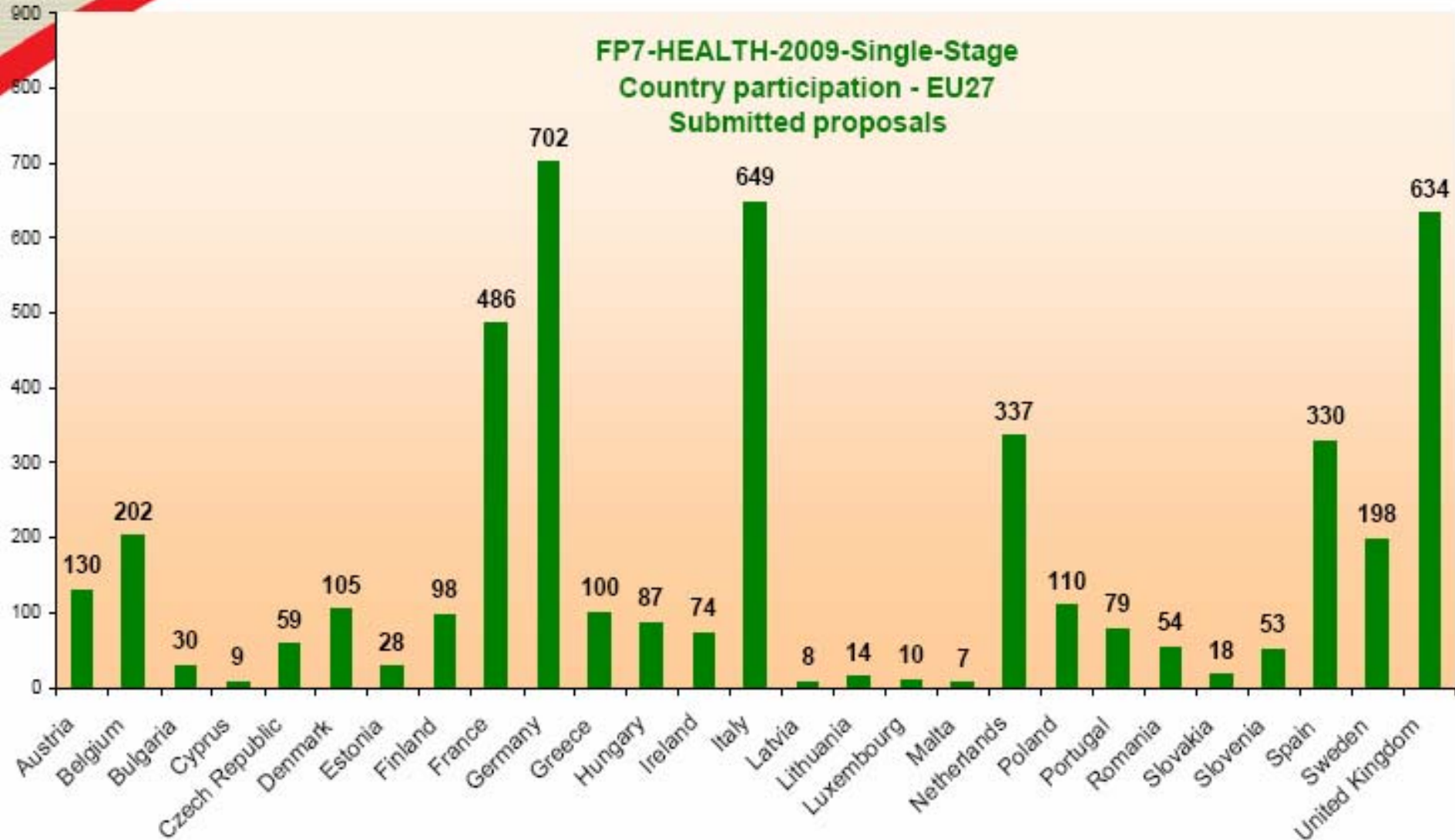


EUROPEAN  
COMMISSION

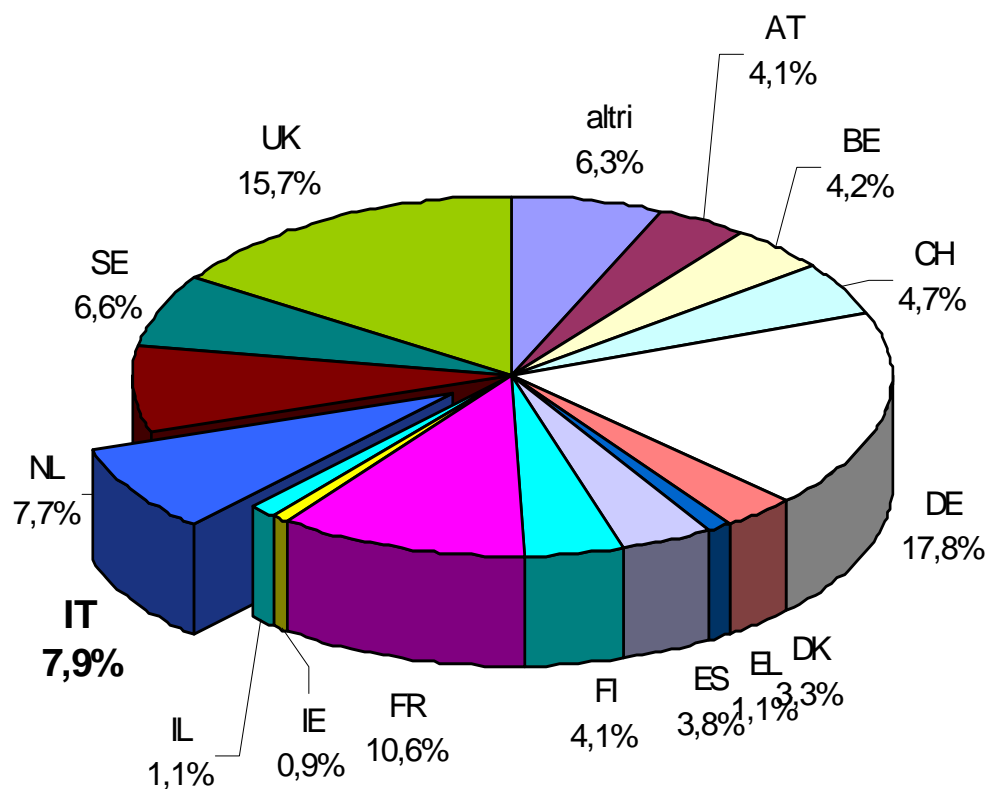
Community research

# Countries participation EU-27

FP7-HEALTH-2009-Single-Stage  
Country participation - EU27  
Submitted proposals

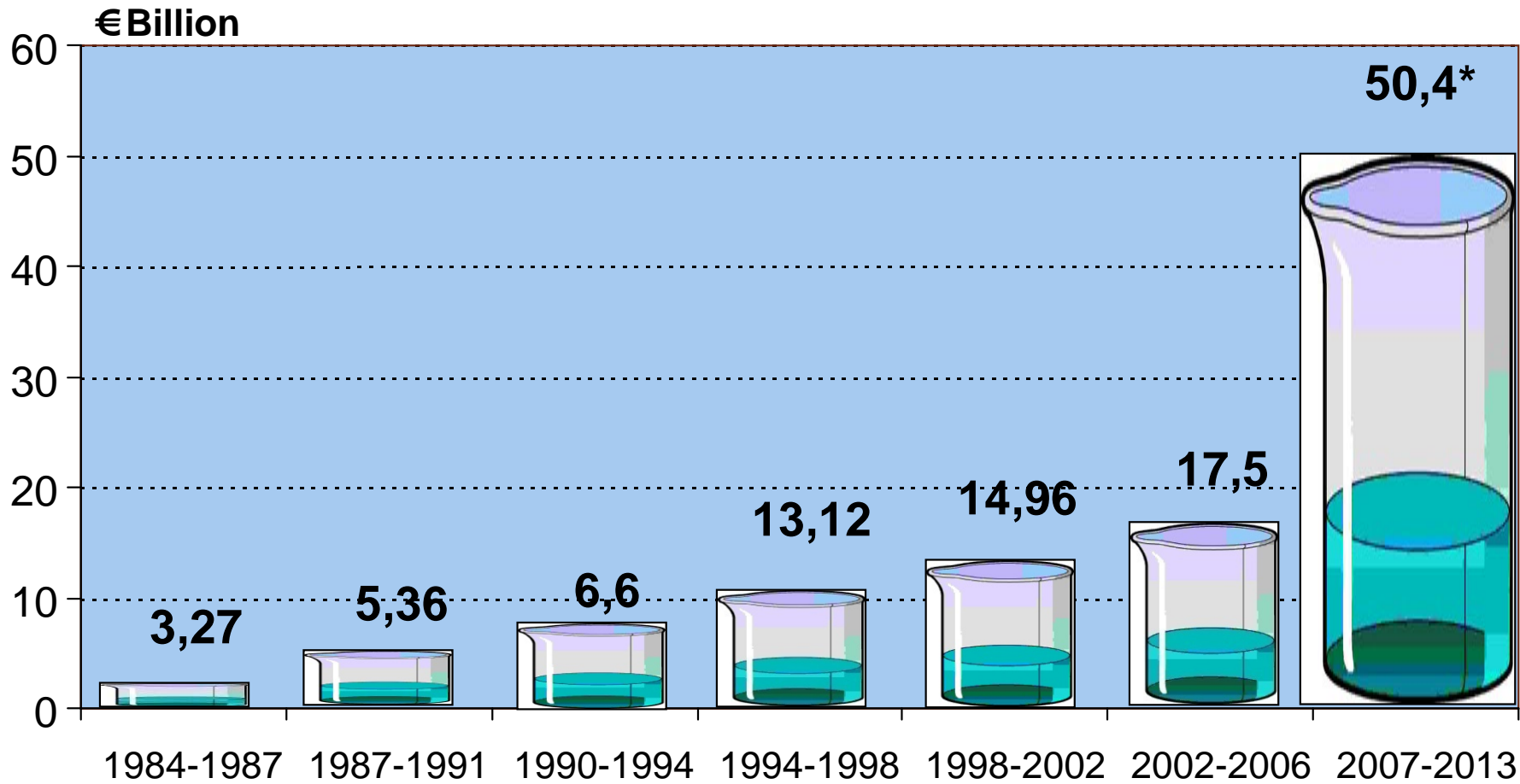


# Ripartizione percentuale del "rientro" finanziario sul Budget (1° call)





# Budget of the EU Framework Programmes



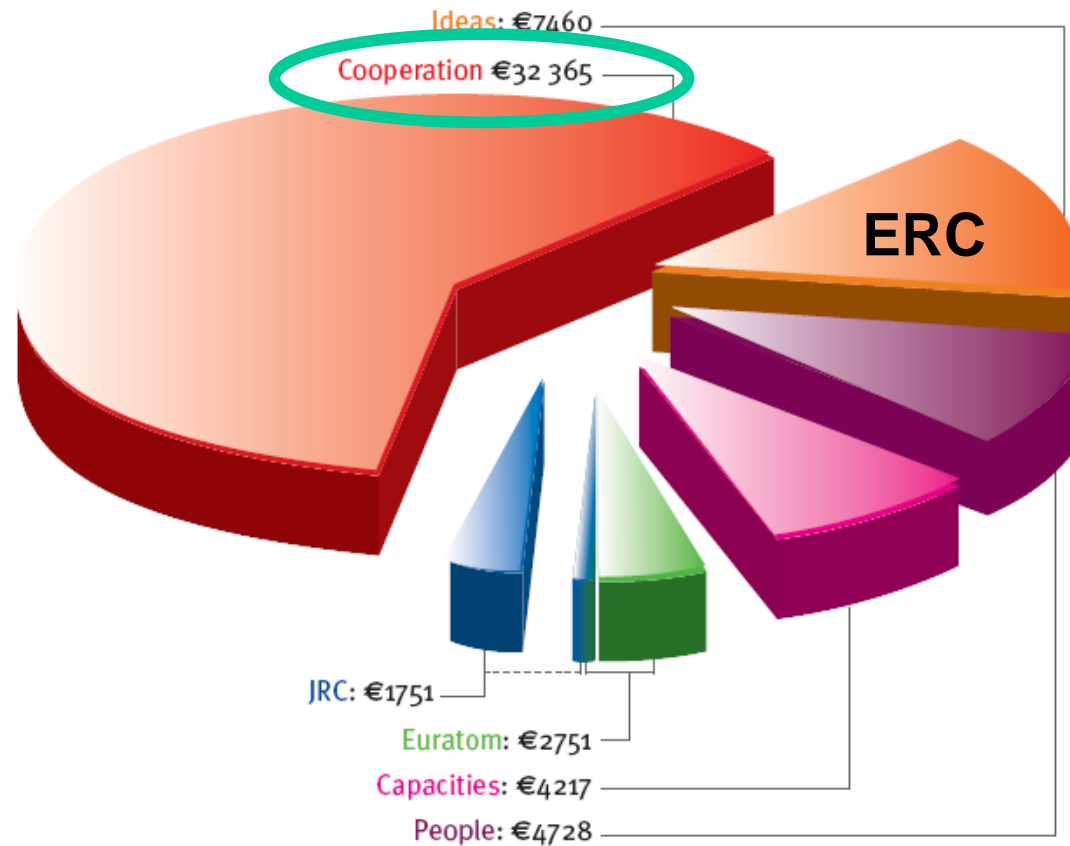
\*Euratom budget not included





# FP7

## Indicative breakdown (€million) by specific programmes



Total = 53.2 billion € over 7 years







## JOINT TECHNOLOGICAL INITIATIVES

### Six initiatives identified in the FP7 "Cooperation"

- "Innovative Medicines Initiative (IMI)"
- "Embedded Computing Systems (ARTEMIS)"
- "Aeronautics and Air Transport (Clean Sky)"
- "Nanoelectronics Technologies 2020 (ENIAC)"
- "Hydrogen and Fuel Cells Initiative (FCH)"
- "Global Monitoring for Environment and Security (GMES)"





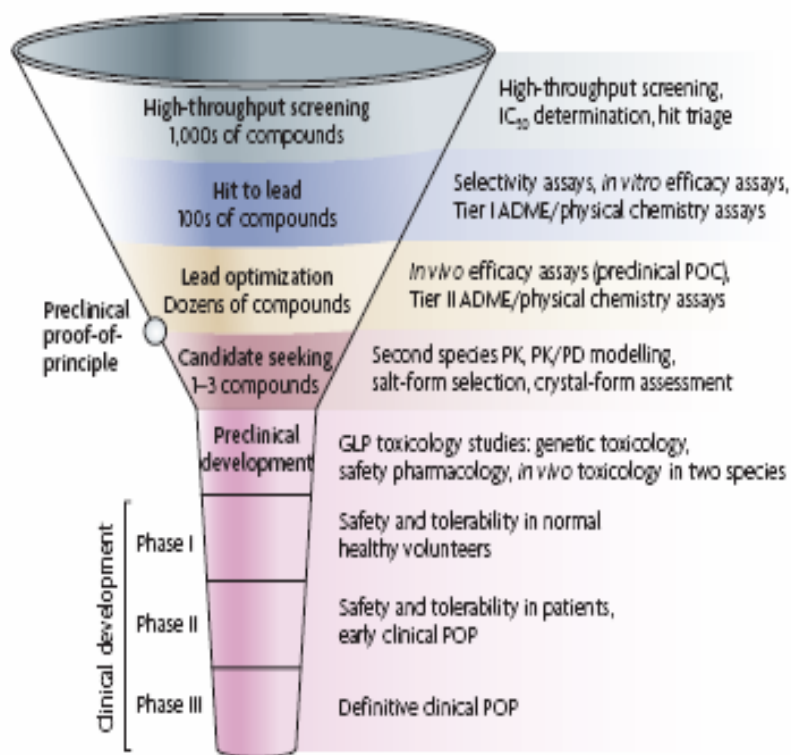


## IMI - Pietra Miliare nella Storia della Ricerca Europea sul Farmaco



- Primo esempio di partnership pubblico - privata a livello della CEE per accelerare lo sviluppo di nuove terapie
- Coinvolgimento diretto di tutte le componenti fondamentali per questo processo: grandi aziende europee biofarmaceutiche, piccole - medie imprese, organizzazioni di pazienti, università, istituti ospedalieri ed autorità regolatorie
- Concetto unico di responsabilità condivisa per i fondi tra CEE (un miliardo di Euro *in cash*) ed EFPIA (un miliardo di Euro *in kind*)
- Una sfida per la novità e la complessità delle varie componenti ed allo stesso tempo una immensa opportunità per accelerare la ricerca nello stadio pre-competitivo

# Drug Discovery Testing Scheme



Kramer A.J., *et al.*, 2007, Nature Reviews, Vol.6

## Screen-to-Hit Phase

- HTS- based Identification of chemical hits

## Hit-to-Lead Phase

- Characterisation of *in vitro* selectivity, efficacy, metabolism and physicochemical properties
- Structure-activity relationships and focussed libraries

## Lead Optimisation

- *In vivo* efficacy
- ADME and Pharmaceutics
- Predictive *in silico* & *in vitro* & genetic toxicology

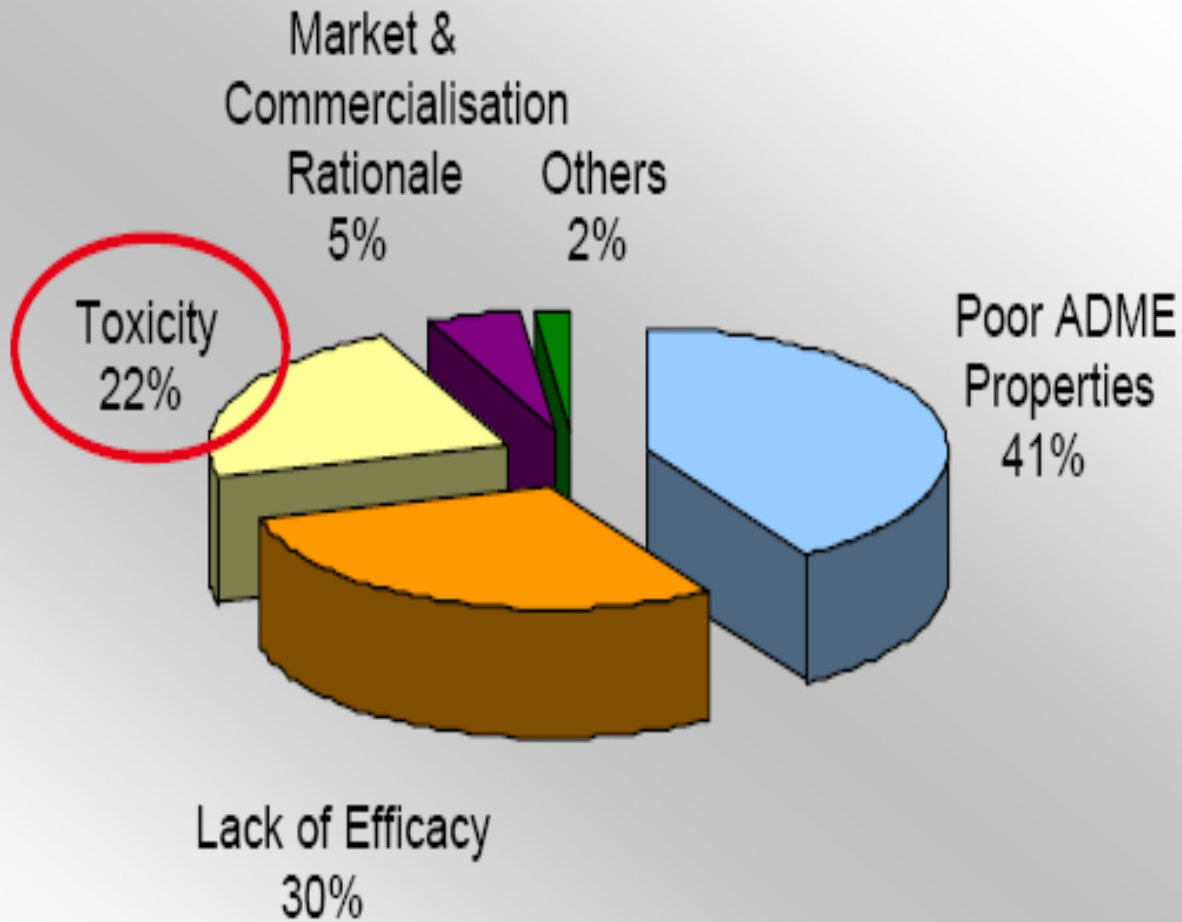
## Candidate Selection Phase

- PK/PD (and TK/TD)
- Preliminary non-GLP *in vivo* toxicology
- Pharmaceutical Development

## Preclinical Development

- Regulatory GLP package:
  - General *in vivo* Toxicology
  - Genetic Toxicology
  - Safety Pharmacology

# Reasons for Failure in Clinical Development



**Sources:** Frost & Sullivan, 2007  
Rang, H.P. ( Ed.): Drug Discovery and Development; Churchill Livingstone, Elsevier, 2006

# Aims and Objectives

---

## Aim

- To remove major bottlenecks in drug development, acting where research is the key

## Long term objectives

- To increase competitiveness of European pharmaceutical sector and foster Europe as the most attractive place for pharmaceutical R&D, thereby enhancing access to innovative medicines for patients

# EU challenges for biopharmaceutical R&D

## Identifying research needs

---

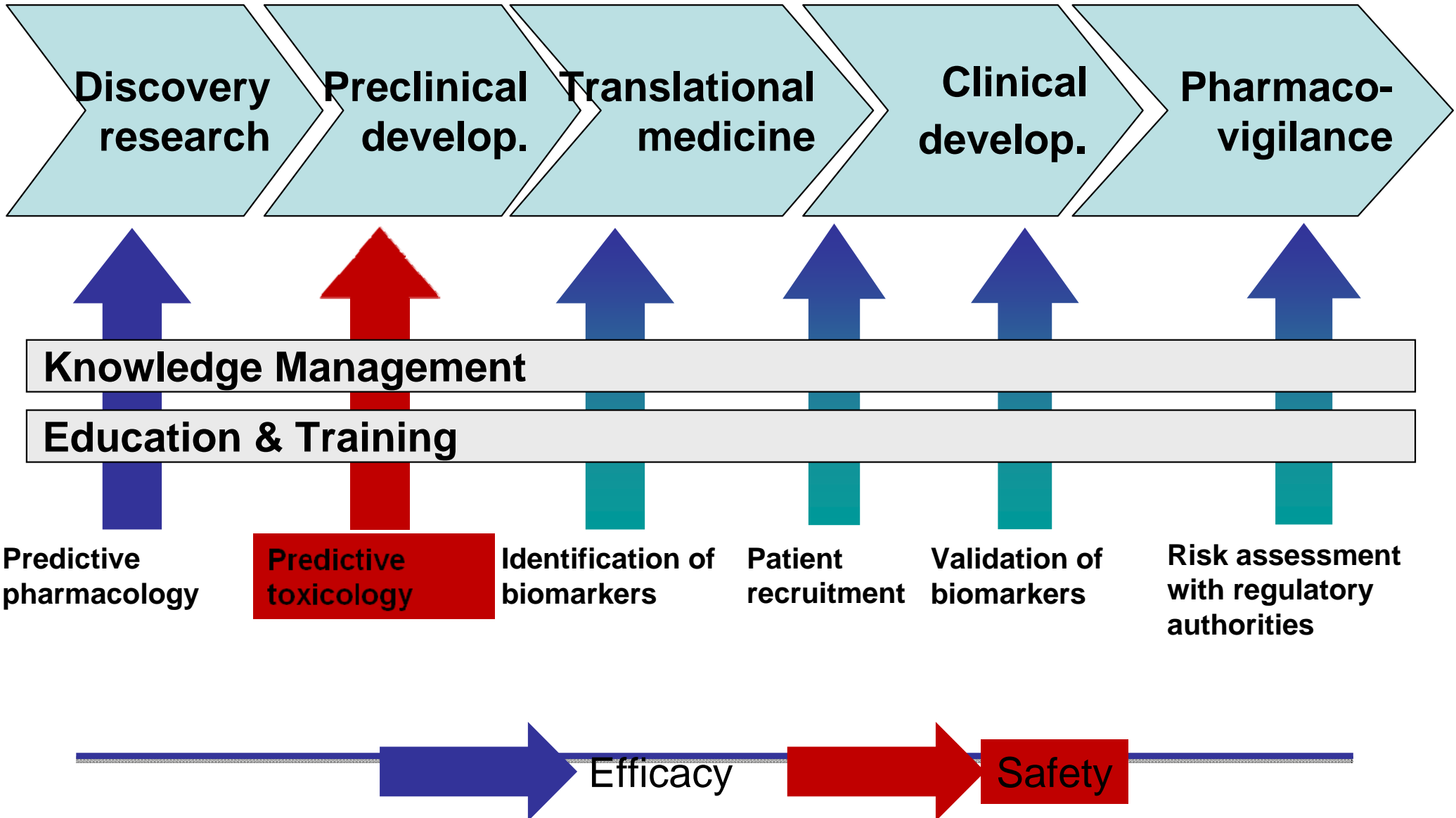
EC challenged industry to identify the bottlenecks to pharmaceutical innovation and where R&D is the key.

Industry via EFPIA's Research Directors Group responded by identifying 4 areas for R&D in agreement with key stakeholders (patients, regulators, clinical and academic researchers, etc.):

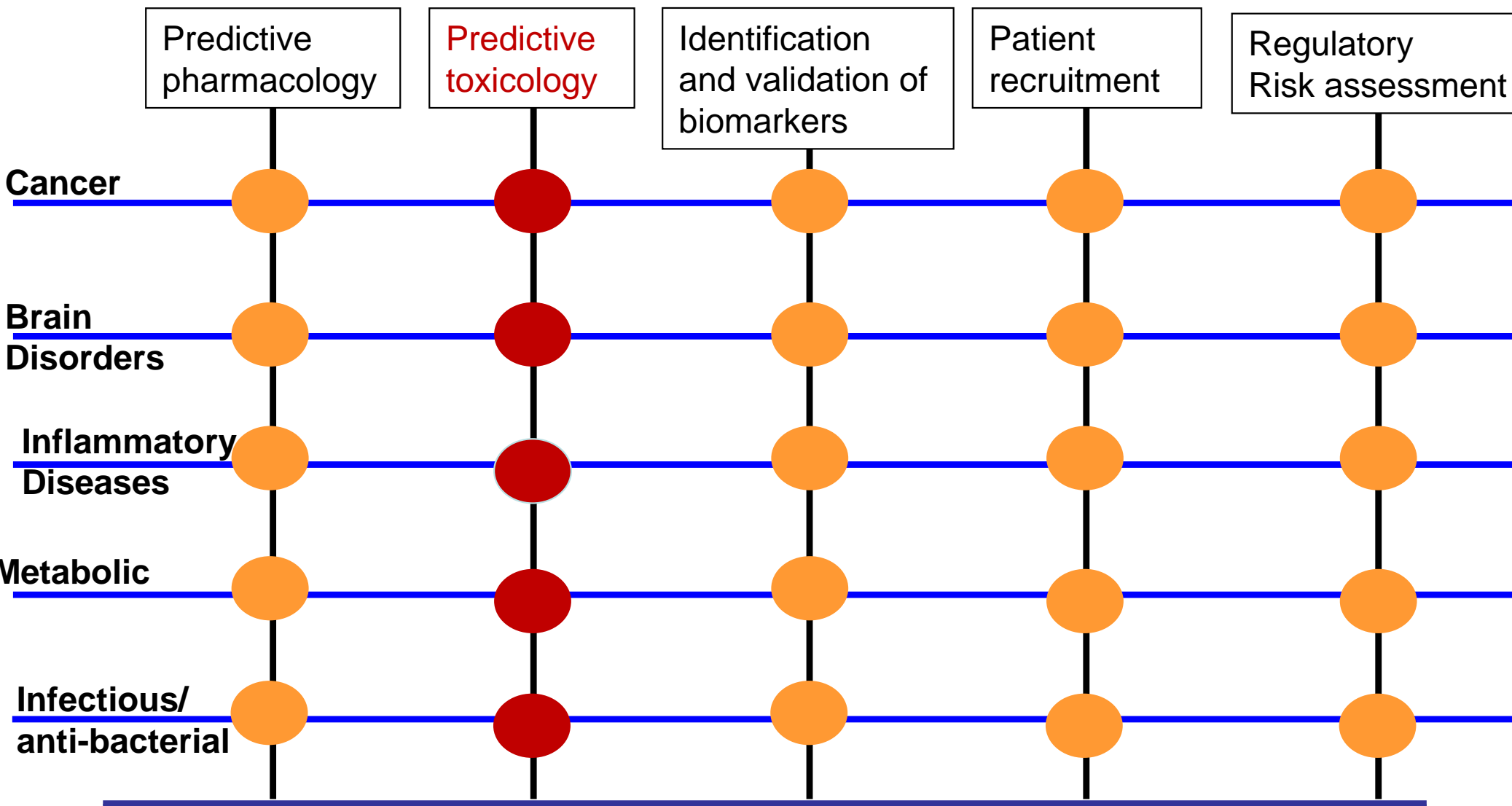
- Predictive safety
- Predictive efficacy
- Knowledge management
- Education and training

and the Innovative Medicines Initiative (IMI) was created

# IMI focuses on bottlenecks in biomedical R&D,



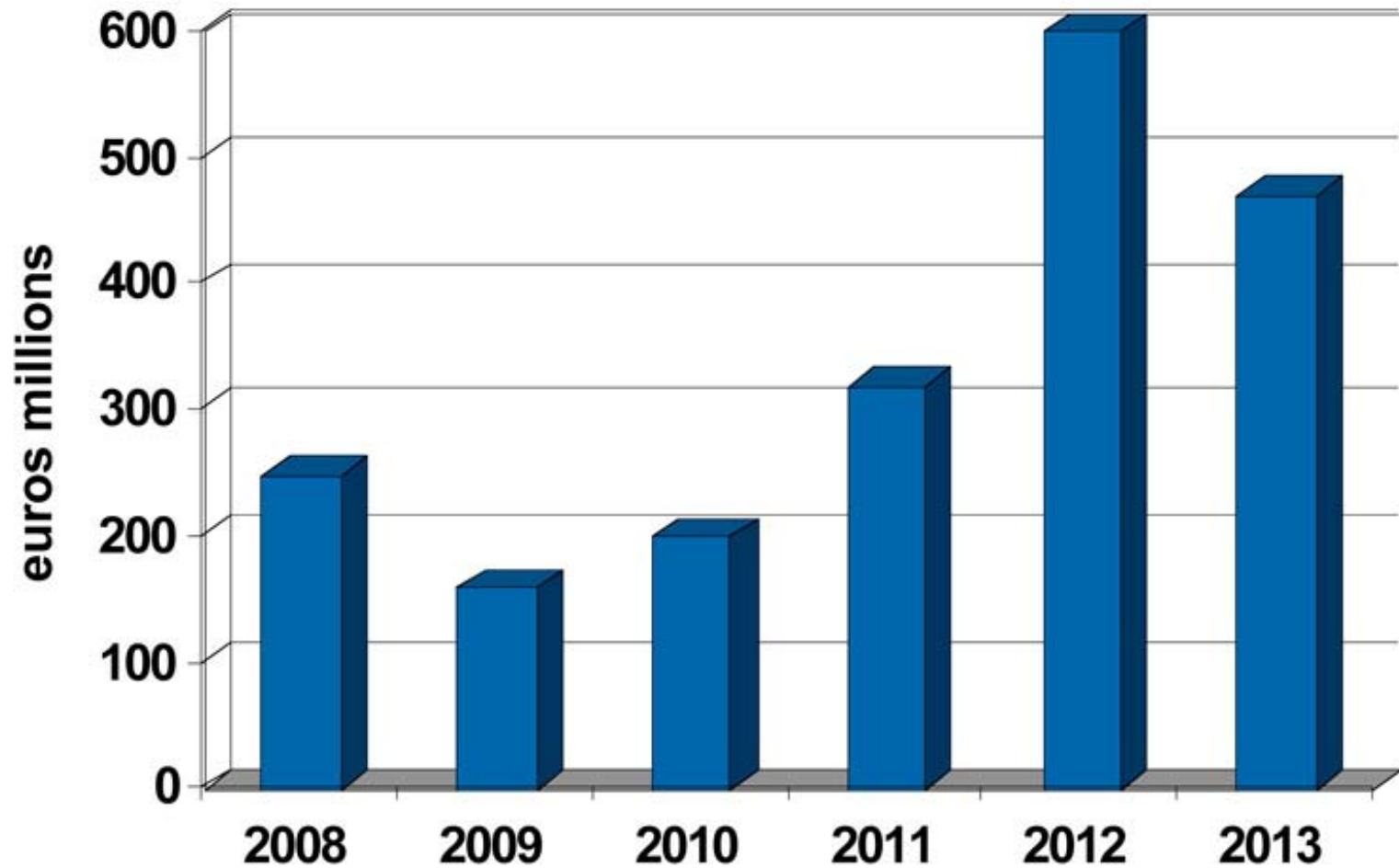
# Efficacy and Safety are often disease specific





# 2009 IMI Call

Total Annual  
Budget  
EC + EFPIA



**Funding is limited to € 160 millions in 2009**

# **FIRST IMI CALL**

- 1. IMPROVE PREDICTIVITY OF IMMUNOGENICITY**
- 2. NON-GENOTOXIC CARCINOGENESIS**
- 3. EXPERT SYSTEMS FOR IN SILICO TOXICITY PREDICTION**
- 4. IMPROVED PREDICTIVITY OF NON-CLINICAL SAFETY EVALUATION**
- 5. QUALIFICATION OF TRANSLATIONAL SAFETY BIOMARKERS**
- 6. STRENGTHENING THE MONITORING OF BENEFIT/RISK**
- 7. ISLET CELL RESEARCH**
- 8. SURROGATE MARKERS FOR VASCULAR ENDPOINTS**
- 9. PAIN RESEARCH**

# **FIRST IMI CALL**

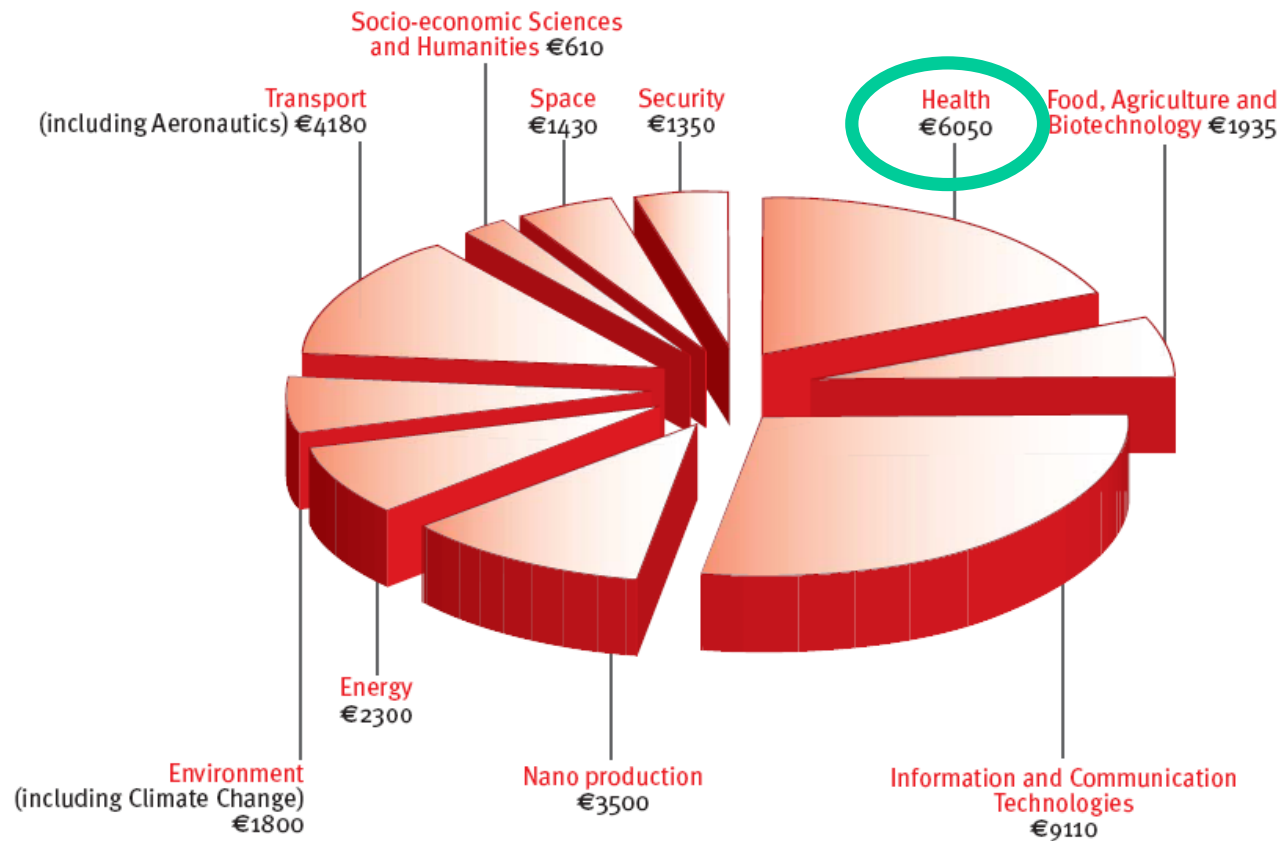
- 10. NEW TOOLS FOR THE DEVELOPMENT OF NOVEL THERAPIES IN PSYCHIATRIC DISORDERS**
- 11. NEURODEGENERATIVE DISORDERS**
- 12. UNDERSTANDING SEVERE ASTHMA**
- 13. COPD PATIENT REPORTED OUTCOMES**
- 14. EUROPEAN MEDICINES RESEARCH TRAINING NETWORK**
- 15. SAFETY SCIENCES FOR MEDICINES TRAINING PROGRAMME**
- 16. PHARMACEUTICAL MEDICINE TRAINING PROGRAMME**
- 17. INTEGRATED MEDICINES DEVELOPMENT PROGRAMME**
- 18. PHARMACOVIGILANCE TRAINING PROGRAMME**

# Prioritised topics for IMI Call 2009

1. Oncology: Target validation
2. Oncology: Molecular biomarkers
3. Oncology: Imaging biomarkers
4. Infectious Diseases: Diagnostic tools
5. Inflammation: Aberrant adaptive immunity
6. Inflammation: Translational research
7. Knowledge Mgmt: Drug/disease modelling
8. Knowledge Mgmt: Open pharmacological space
9. Knowledge Mgmt: Electronic health records



# FP7 Cooperation Programme Indicative breakdown by theme (€million)





# 4° Call (2010)



# Strategy for 4<sup>th</sup> call

## Focus on 4 Key Research Challenges

- **Providing tools for translational research**
- **Structuring translational research in the field of cancer**
- **Structuring translational research in the field of neurodegenerative diseases.**
- **Better health for Africa**





## 1.2 – Detection, diagnosis and monitoring

### 1. Tools for the identification and the detection of biomarkers in clinical samples and patients.

- Multimodality biomarker analysis
- Tools for detection, isolation and functional characterisation of complexes of interacting molecules for diagnostic purposes
- Development of new quantitative imaging biomarker(s) for monitoring therapeutic effects and safety in chronic diseases
- High throughput molecular diagnostic imaging
- Development and implementation of quantum imaging of X-rays/Y-rays for diagnosis

Funding scheme: Small or medium-scale focused research projects. (2-stage)



# Translating research for health

## 2.1 – Integrating biological data and processes:

### 2.1.2 – Systems biology

#### 1. Tackling Human Diseases through Systems Biology Approaches.

Funding scheme: Large-scale integrating projects. (2-stage)

#### 2. Creating European multidisciplinary networks to address systems biology of basic biological processes relevant to health.

Funding scheme: Network of Excellence. (2-stage)

#### 3. Coordination and support actions in large-scale data gathering and systems biology.

Funding scheme: Coordinating Action.

#### 4. Developing new and improving existing mathematical algorithms for systems biology.

Funding scheme: SICA Small or medium-scaled focused research project.



equipment, and to Dr. G. E. H. Desoer and the captain and officers of R.H.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

<sup>1</sup>Young, J. E., Oswald, H., and Fessenden, W., *Phil. Mag.*, **46**, 119 (1953).

<sup>2</sup>Logsdon-Fitzgibbon, H. S., *Proc. Nat. Res. Counc. Sci., Toronto, Supp.*, **5**, 253 (1949).

<sup>3</sup>Ueda, H., N. Wada, *Hokkaido J. Phys. Sci.*, **2**, 111 (1953).

<sup>4</sup>Ikema, T. W., *J. Phys. Chem.*, **57**, 1111 (1953).

## MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

### A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey<sup>1</sup>. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagram is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Frazer (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining  $\beta$ -D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furburg's<sup>2</sup> model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furburg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There



This figure is merely diagrammatic. The two chains comprise the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rungs are the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

is a residue on each chain every 3.4 Å, in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, enzymes have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical *c*-*oo*-orientations. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 4.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequences of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally<sup>3,4</sup> that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data<sup>5,6</sup> on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material. Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of *co*-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at



# CHANGE OF PARADIGMS OF BIOLOGICAL SCIENCES

## *FROM REDUCTIONISM*

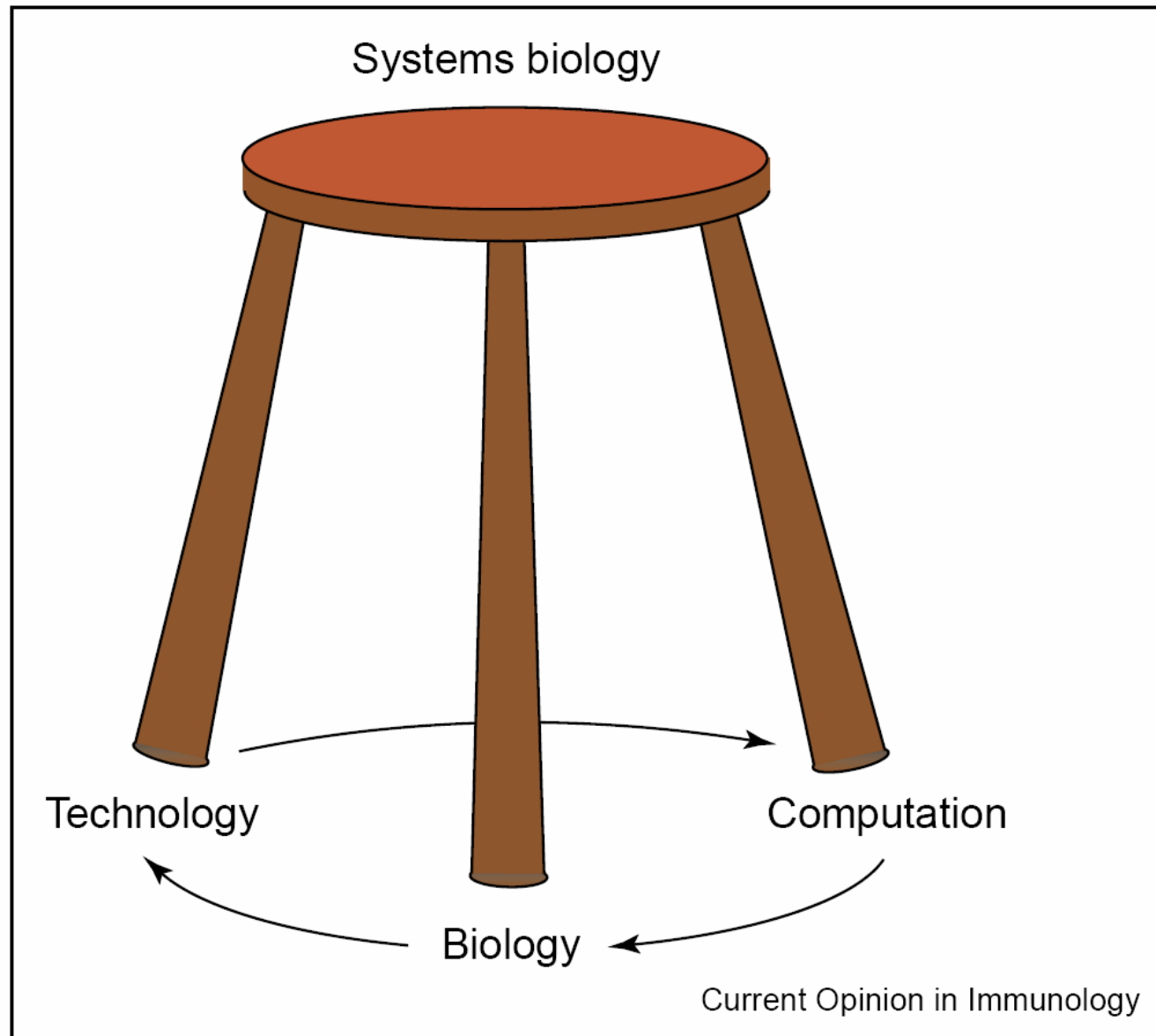
*Reductionism used to be the philosophical basis of biochemistry and molecular biology when everything, from genes to proteins and organelles - were studied in their isolated state.*

## *TO SYSTEMS BIOLOGY*

*Systems Biology is a study of integrated systems at all levels: cellular, organ, organism and population and accepts that **the physiological whole is greater than the sum of its parts.***

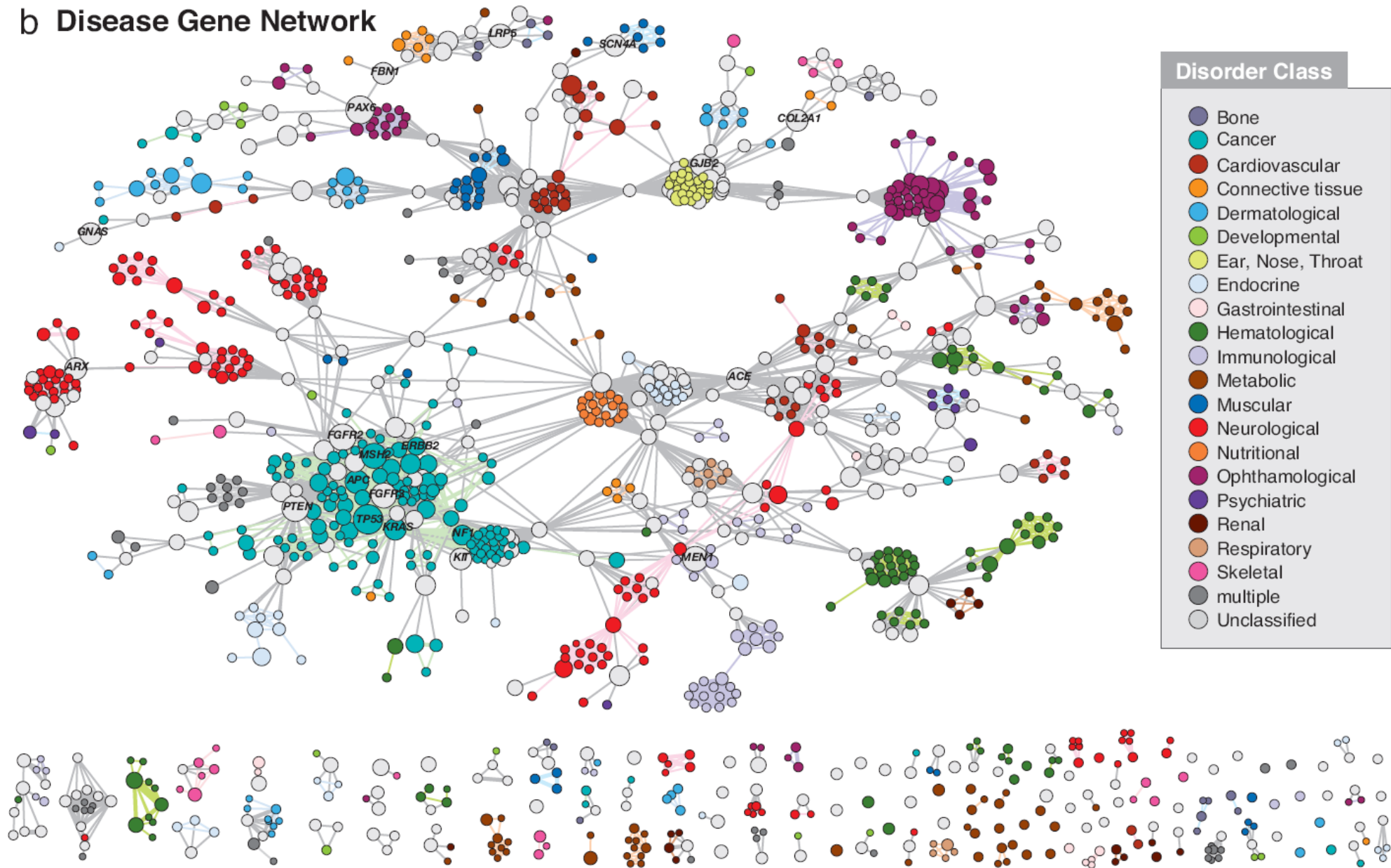
*Using knowledge from molecular biology, the systems biologist can propose a hypothesis that can be used to mathematically model the system. This model is used to predict how different changes affect the phenotype of a cell, and can be iteratively tested to prove or disprove the model.*

# The new scenario of Systems Biology

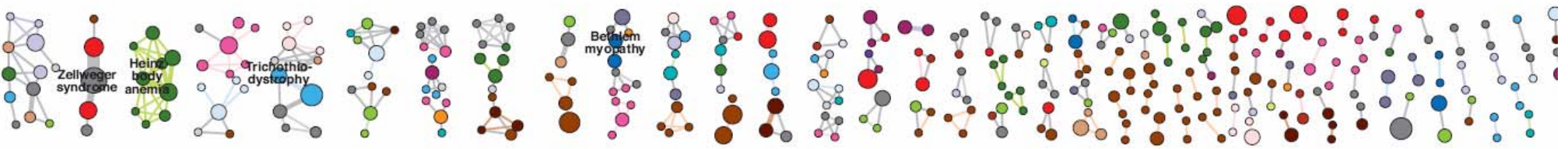




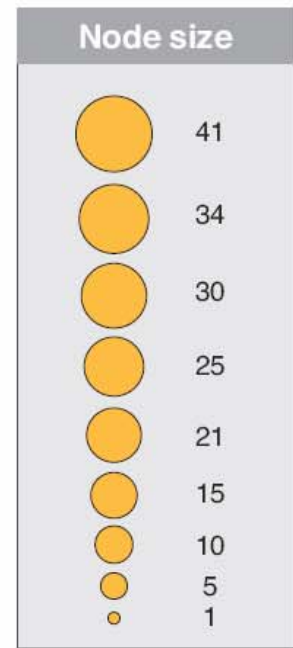
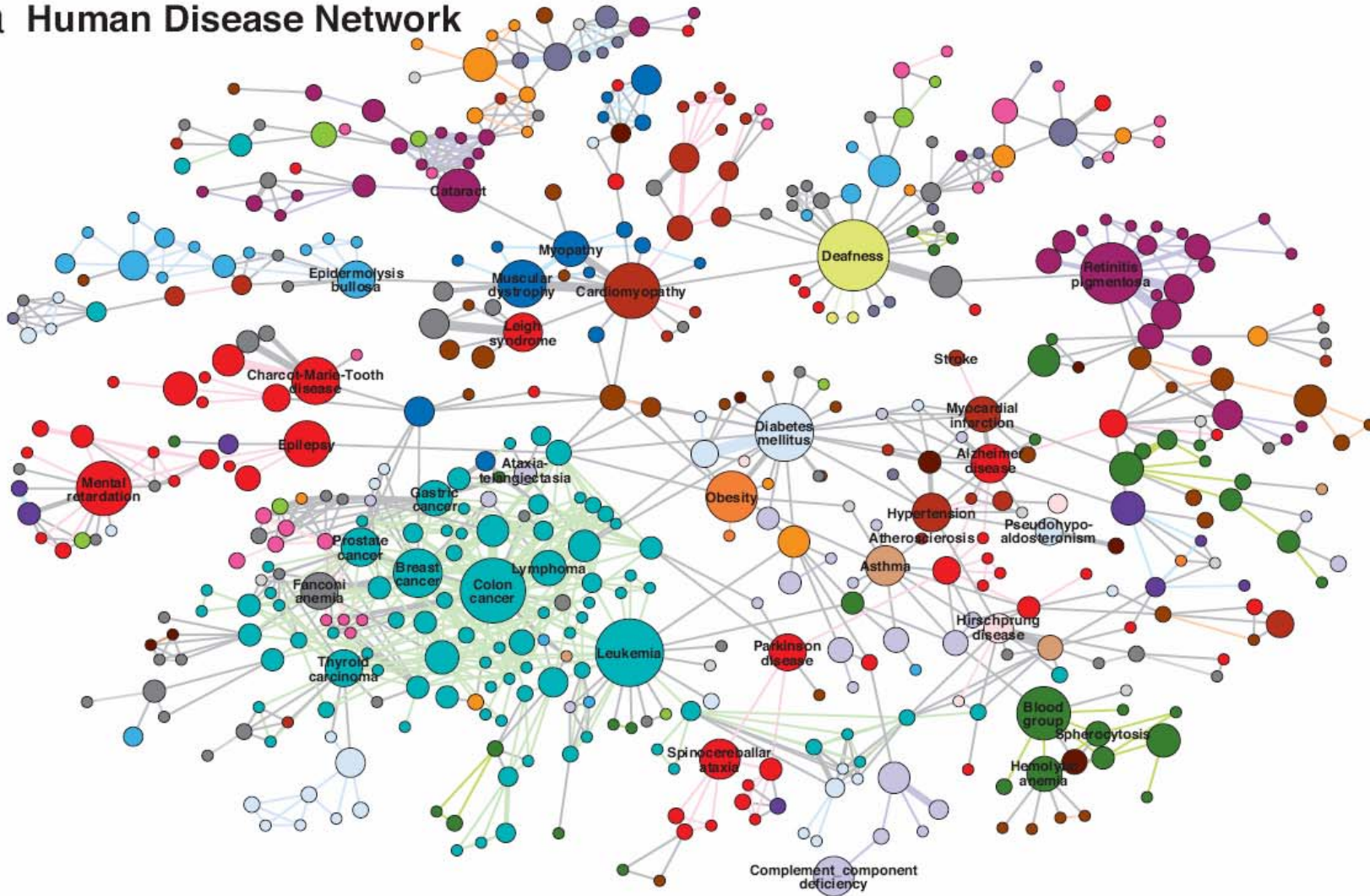
## b Disease Gene Network



Barabasi 2008



## a Human Disease Network



Barabasi 2008



Social Psychology

Individual Psychology

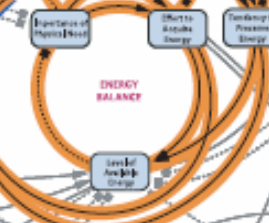
Food Production

Food Consumption

Physiology

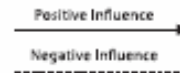
Individual Physical Activity

Physical Activity Environment



# Foresight obesity systems map (FOSM)

- Media
- Social
- Psychological
- Economic
- Food
- Activity
- Infrastructure
- Developmental
- Biological
- Medical







# Translating research for health

## 2.2.2 – Human development and ageing:

### **1. Role of early-life developmental processes in longevity determination.**

Funding scheme: Large-scale integrating project. (2-stage)

### **2. Homeostasis in human development and its effects on lifespan.**

Funding scheme: Small or medium-scale focused research project. (2-stage)

### **3. Integrative systems biology and comparative genomics for studying human ageing.**

Funding scheme: Large-Scale integrating project. (2-stage)

### **4. Telomeres and telomerases in cellular senescence and human ageing.**

Funding scheme: Small or medium-scale focused research project.

### **5. Frailty and its implications in modern society.**

Funding scheme: Supporting Action.



# Translating research for health

## 2.4.1 – Cancer

### **1. ERA-NET on translational cancer research in Europe.**

Funding scheme: ERA-NET Coordinating Action.

### **2. Structuring translational cancer research between cancer research centres in Europe.**

Funding scheme: Network of Excellence.

### **3. Structuring clinical trials on rare cancers in adults.**

Funding scheme: Small or medium-scale focused research project.

### **4. Structuring clinical research in paediatric and adolescent oncology in Europe.**

Funding scheme: Network of Excellence.

### **5. Translational research on common cancers with poor-prognosis.**

Funding scheme: Small or medium-scale focused research project.





# Translating research for health

## 2.4.1 – Cancer

### **6. Predicting long-term side effects to cancer therapy.**

Funding scheme: Small or medium-scale focused research project.

### **7. Predicting individual response and resistance to therapy.**

Funding scheme: Large-scale integrating project.

### **8. Optimising the delivery of radiotherapy and/or surgery to cancer patients.**

Funding scheme: Large-scale integrating project.

### **9. Infectious agents and cancer in Africa.**

Funding scheme: SICA Small or medium-scale focused research project.



# Translating research for health

## 2.4.2 – Cardiovascular disease

### **1. Reducing in-stent thrombosis.**

Funding scheme: Small or medium-scale focused research project.

### **2. New approaches to reduce ischemic damage to the heart.**

Funding scheme: Small or medium-scale focused research project.

### **3. Identifying new therapeutic targets in atrial fibrillation.**

Funding scheme: Large scale integrating project.

### **4. Diastolic heart failure.**

Funding scheme: Large scale integrating project.



# Towards the 5th call

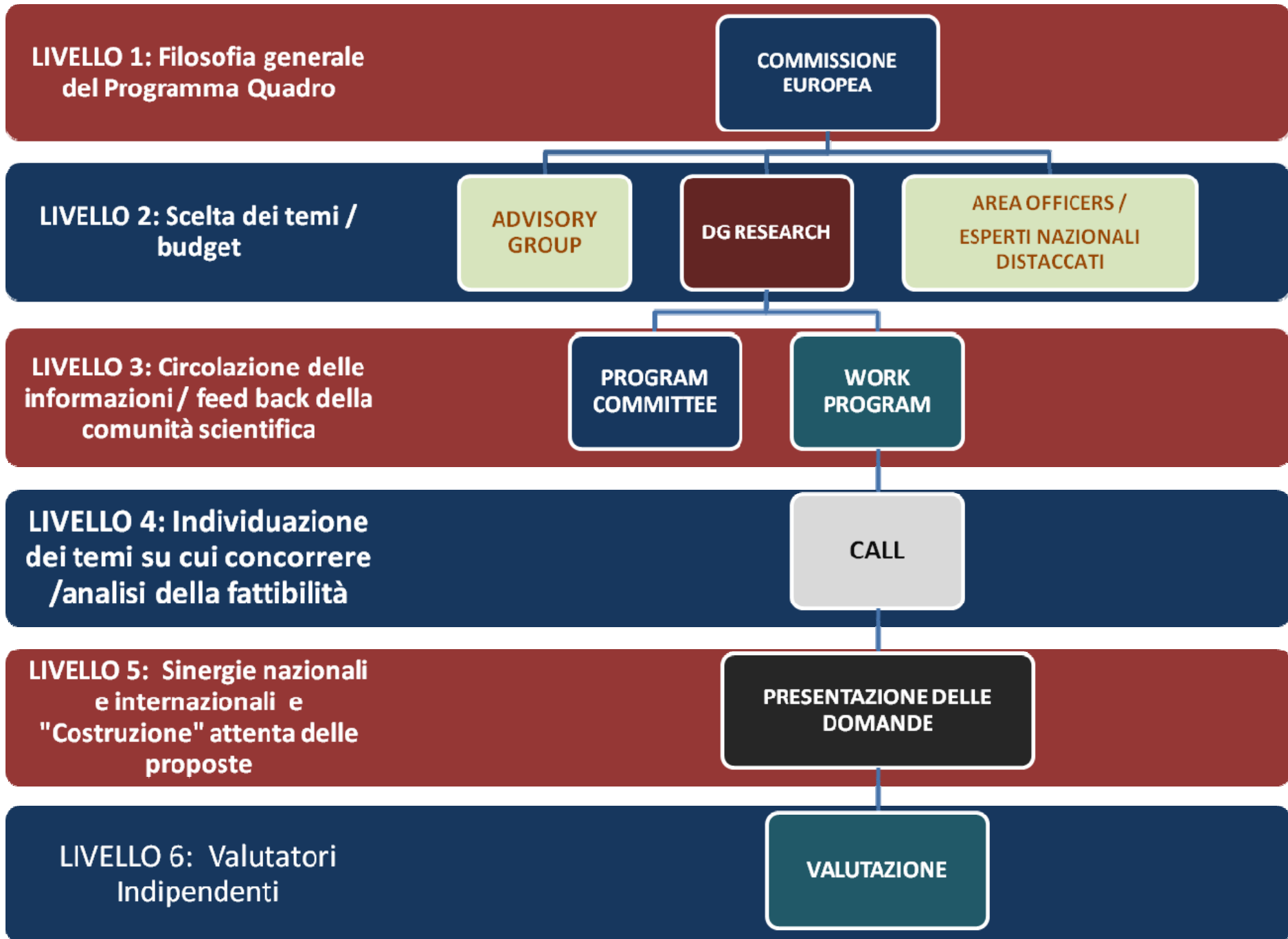


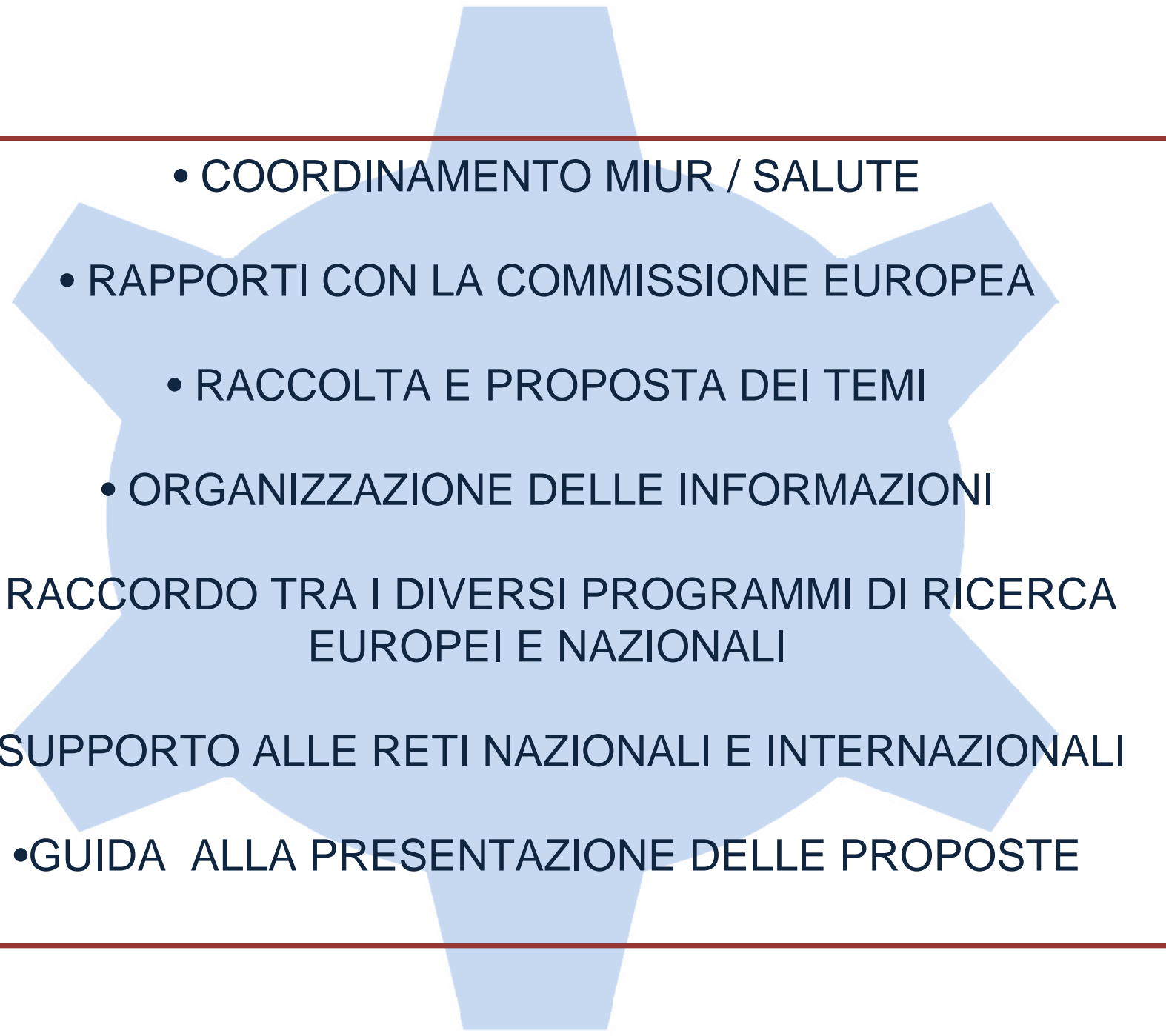
## **L'impegno dell'ISS: contribuire a riorganizzare il Sistema Italia nella Ricerca Europea**



# Riorganizzazione del lavoro





- 
- COORDINAMENTO MIUR / SALUTE
  - RAPPORTI CON LA COMMISSIONE EUROPEA
    - RACCOLTA E PROPOSTA DEI TEMI
    - ORGANIZZAZIONE DELLE INFORMAZIONI
  - RACCORDO TRA I DIVERSI PROGRAMMI DI RICERCA EUROPEI E NAZIONALI
  - SUPPORTO ALLE RETI NAZIONALI E INTERNAZIONALI
    - GUIDA ALLA PRESENTAZIONE DELLE PROPOSTE



# Strategy for 4<sup>th</sup> call

## Focus on 4 Key Research Challenges

- **Providing tools for translational research**
- **Structuring translational research in the field of cancer**
- **Structuring translational research in the field of neurodegenerative diseases.**
- **Better health for Africa**



# Strategy for 4<sup>th</sup> call

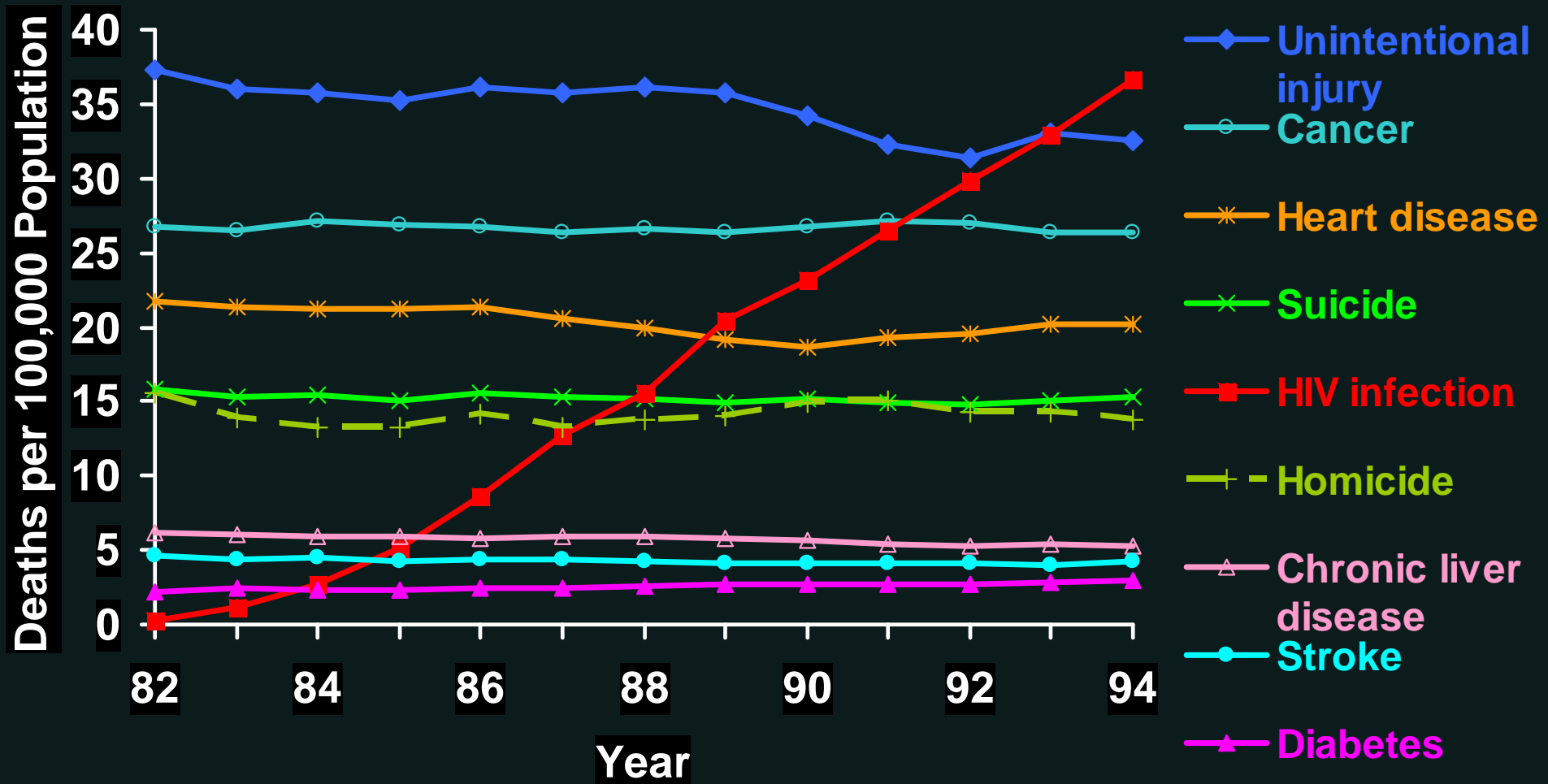
## Focus on 4 Key Research Challenges

- **Providing tools for translational research**
- **Structuring translational research in the field of cancer**
- **Structuring translational research in the field of neurodegenerative diseases.**
- **Better health for Africa**



# HIV/AIDS

# Trends in Annual Rates of Death from Leading Causes of Death Among Persons 25-44 Years Old, USA



Uno studio del ministero della Sanità

## Aids, la malattia rallenta usando più farmaci

ROMA - Il rischio di progressione verso l'Aids viene ridotto dall'uso combinato di diverse terapie farmacologiche. Risultati incoraggianti sono emersi dallo studio dell'Istituto superiore di Sanità, in un progetto comune con altri paesi europei quali la Francia e l'Inghilterra, finanziato dal ministero della Sanità. Lo studio ha dimostrato la possibilità, in soggetti asintomatici, o con sintomi lievi, ma

anche nei malati di Aids, di rallentare il decorso della malattia attraverso la combinazione di medicinali antiretrovirali. È stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità: circa il 35 per cento

e una diminuzione della progressione verso l'Aids, circa il 40 per cento. «Il risultato è particolarmente significativo - afferma il ministero - e costituisce un importante progresso scientifico, sebbene non prefiguri ancora la cura ma soltanto la possibilità di un rallentamento di un decorso dell'infezione».

Obiettivo dello studio "Delta" era la valutazione di efficacia e tossicità delle associazioni di zidovudina più didanosidina, comparate con l'Azt somministrata da sola, in soggetti con infezione da Hiv in vari stadi di avanzamento. Lo studio è tra i più grandi mai realizzati nel campo della terapia dell'infezione dell'Hiv. Complessivamente a partire da 1992 sono entrati nello studio circa 3000 malati (2131 mai trattati in precedenza e 1083 con progressivo trattamento con Azt). L'Italia che è il terzo paese dopo Francia e Regno Unito per numero di pazienti arruolati, ha attivamente partecipato alla ricerca con il coinvolgimento di ventuno

centri clinici universitari e ospedalieri.

Questo studio inoltre dovrebbe avere valore come esempio metodologico di ricerca, sostiene il dottor Stefano Vella, direttore del reparto di Hiv del laboratorio di virologia dell'Istituto superiore di Sanità, «in questo momento in cui si parla ampiamente di sperimentazioni su vari fronti, questo tipo di studio, portato avanti con la col-

laborazione di diversi centri, coinvolgendo più Paesi per avere quanti più pazienti possibili, dovrebbe valere come modello. Ora stiamo addirittura lavorando a una nuova ricerca da fare con gli Stati

Uniti. E i farmaci da combinare non sono più due ma diventeranno tre».

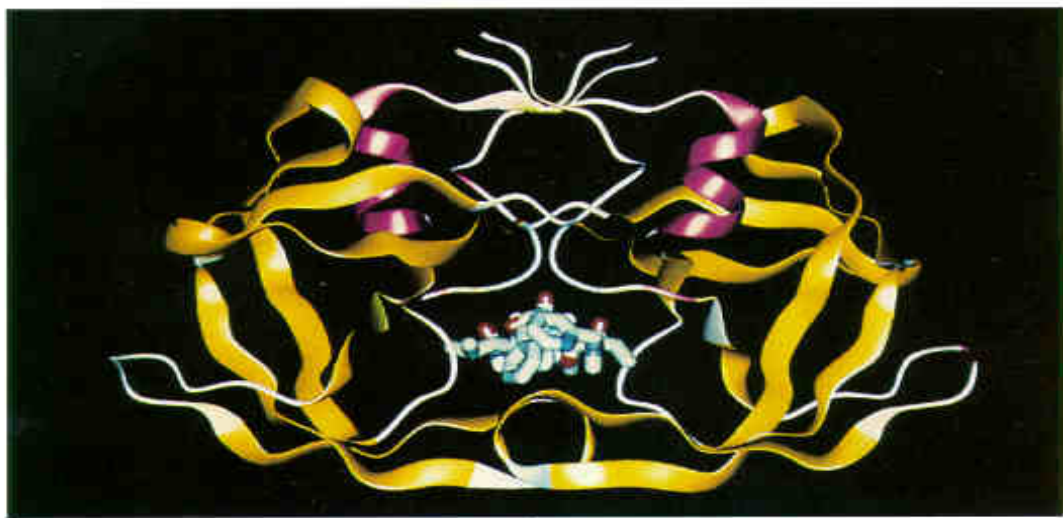
Anche se gli esperti invitano alla cautela, ribadendo che non è stato scoperto il rimedio contro l'Aids ma i risultati sono incoraggianti. «Stiamo andando nella direzione giusta - ha detto il dottor Vella - dalla combinazione di farmaci abbiamo avuto risposte che vanno oltre la semplice somma di due terapie, questo ci fa ben sperare che la strategia da seguire sia questa, come è stato per i tumori, dove si è portata avanti un'azione combinata di più prodotti».

Questo studio è stato disegnato, condotto e finanziato da grandi istituzioni di ricerca pubbliche europee, oltre al ministero della Sanità, anche l'Agence national de la recherche sur le Sida in Francia e il Medical research Council nel Regno Unito. Tutti i dati completi saranno presentati dopodomani al congresso europeo sull'Aids di Copenhagen.

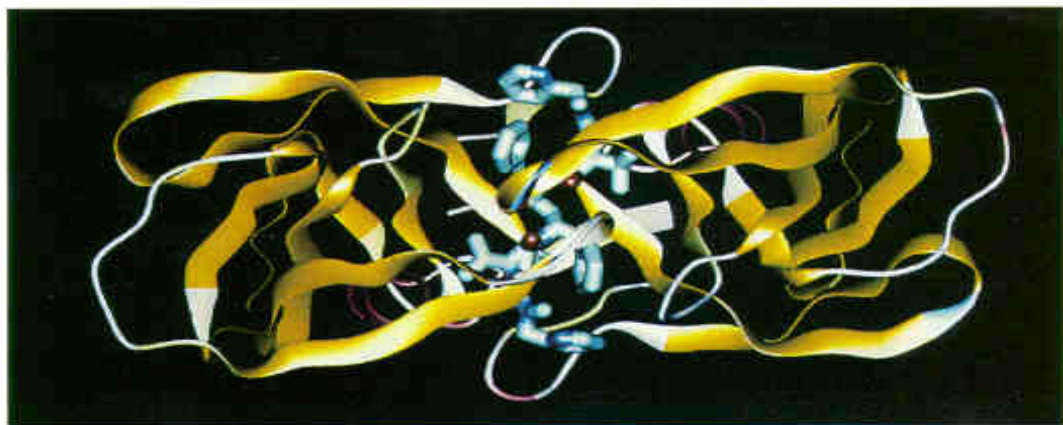
R. Cr.

Su tremila pazienti è stata dimostrata una riduzione del 35 per cento della mortalità

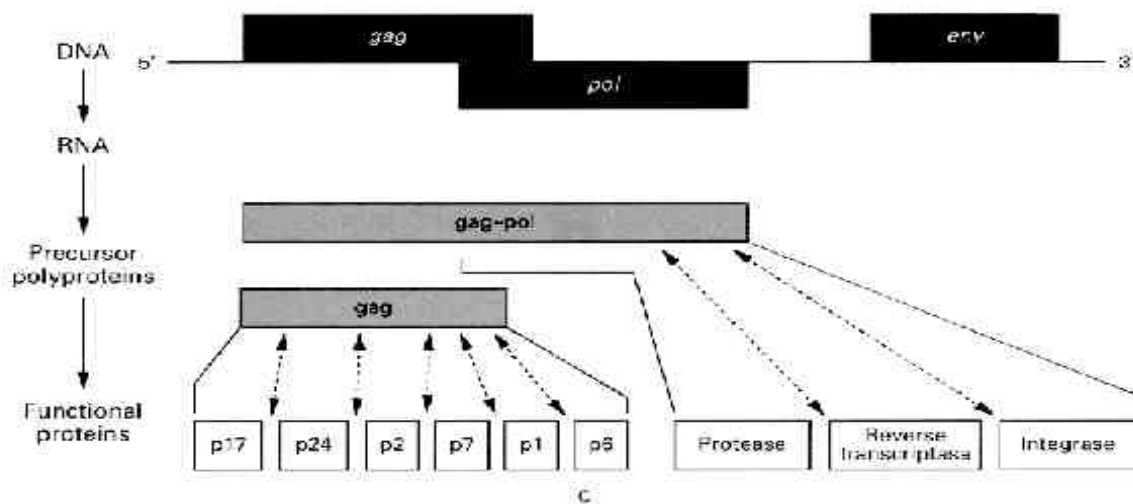




A



B



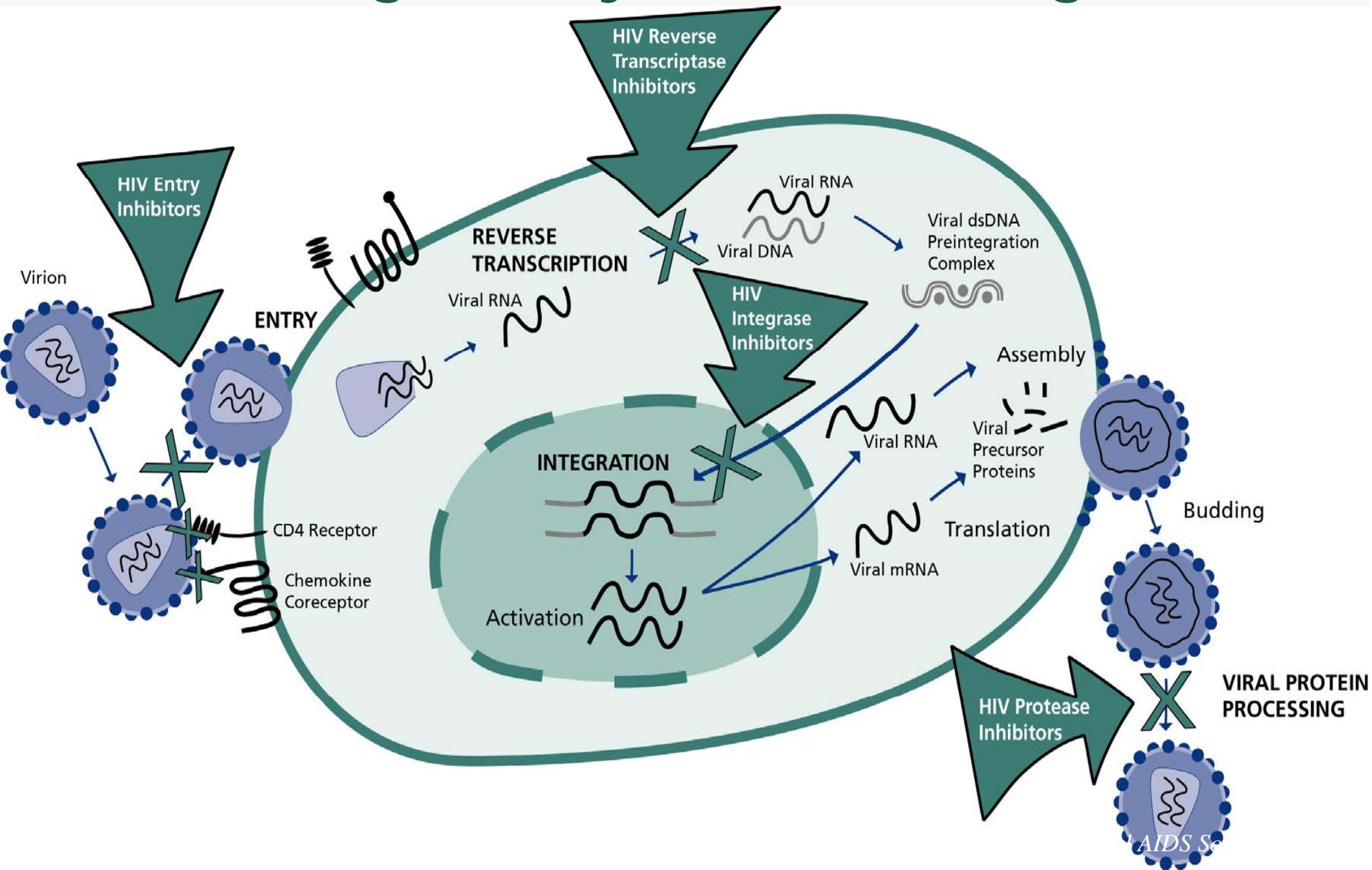
Translational products of the HIV gag-pol gene and the sites at which the gene product is cleaved by the virus-encoded protease.

p17 capsid protein,  
p24 matrix protein,  
p7 nucleocapsid.

The arrows denote cleavage events catalyzed by the HIV-specific protease.



# Stages of HIV-1 Life Cycle Targeted by Anti-HIV Drugs





# Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1996

## Recommendations of an International Panel

Charles C. J. Carpenter, MD; Margaret A. Fischl, MD; Scott M. Hammer, MD; Martin S. Hirsch, MD; Donna M. Jacobsen; David A. Katzenstein, MD; Julio S. G. Montaner, MD; Douglas D. Richman, MD; Michael S. Saag, MD; Robert T. Schooley, MD; Melanie A. Thompson, MD; Stefano Vella, MD; Patrick G. Yeni, MD; Paul A. Volberding, MD; for the International AIDS Society—USA

**Objective.**—To provide clinical recommendations for antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) disease with currently (mid 1996) available drugs. When to start therapy, what to start with, when to change, and what to change to were addressed.

**Participants.**—A 13-member panel representing international expertise in antiretroviral research and HIV patient care was selected by the International AIDS Society—USA.

**Evidence.**—Available clinical and basic science data, including phase 3 controlled trials, clinical endpoint data, virologic and immunologic endpoint data, interim analyses, studies of HIV pathophysiology, and expert opinions of panel members were considered. Recommendations were limited to drugs available in mid 1996.

**Process.**—For each question posed, 1 or more member(s) reviewed and presented available data. Recommendations were determined by group consensus (January 1996); revisions as warranted by new data were incorporated by group consensus (February–May 1996).

**Conclusions.**—Recent data on HIV pathogenesis, methods to determine plasma HIV RNA, clinical trial data, and availability of new drugs point to the need for new approaches to treatment. Therapy is recommended based on CD4<sup>+</sup> cell count, plasma HIV RNA level, or clinical status. Preferred initial drug regimens include nucleoside combinations; at present protease inhibitors are probably best reserved for patients at higher progression risk. For treatment failure or drug intolerance, subsequent regimen considerations include reasons for changing therapy, available drug options, disease stage, underlying conditions, and concomitant medication(s). Therapy for primary (acute) infection, high-risk exposures to HIV, and maternal-to-fetal transmission are also addressed. Therapeutic approaches need to be updated as new data continue to emerge.

JAMA. 1996;276:146-154

From Brown University School of Medicine, Providence, RI (Dr Carpenter); the University of Miami (Fla) School of Medicine (Dr Fischl); Harvard Medical School, Boston, Mass (Drs Hammer and Hirsch); The International AIDS Society—USA, San Francisco, Calif (Ms Jacobsen); Stanford (Calif) University Medical Center (Dr Katzenstein); St Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia (Dr Montaner); University of California San Diego, and San Diego Veterans Affairs Medical Center (Dr Richman); the University of Alabama at Birmingham (Dr Saag); the University of Colorado School of Medicine, Denver (Dr Schooley); AIDS Research Consortium of Atlanta (Ga) (Dr Thompson); Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy (Dr Vella); Hôpital Bichat-Claude Bernard, X Bichat Medical School, Paris, France (Dr Yeni); and the University of California San Francisco (Dr Volberding).

Financial disclosures appear at the end of this article.

Reprints: International AIDS Society—USA, 353 Kearny St, San Francisco, CA 94108.

combination therapy is more effective than zidovudine monotherapy.

In light of these advances, the recommendations of earlier state-of-the-art guidelines<sup>1,2</sup> are no longer applicable to clinical decision making in 1996. Therefore, an international panel of clinical investigators experienced in HIV patient care was selected and convened by the International AIDS Society—USA to develop current recommendations for the clinical management of HIV-infected individuals.

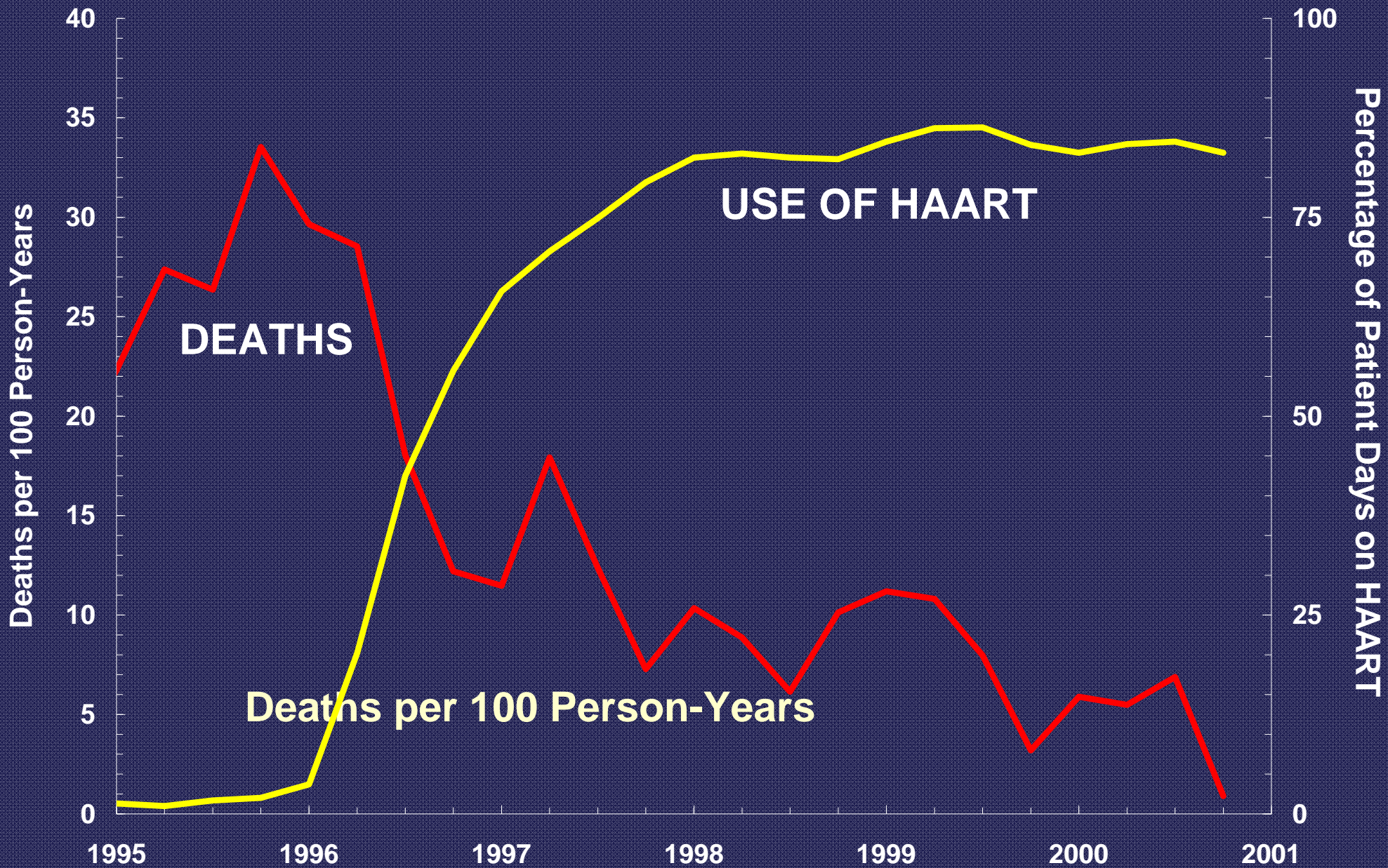
The panel addressed 4 central questions about antiretroviral therapy: when to initiate therapy, which types of drugs to use, when to change therapy, and which types of drugs to use when a change in therapy is indicated. In addition, the treatment of primary HIV infection, prevention of vertical transmission, and postexposure prophylaxis were addressed. The recommendations are not solely based on the results of controlled clinical trials with well-defined clinical endpoints. Developing clinical guidelines in the HIV field at this time requires an approach firmly anchored in data from controlled, double-blind clinical trials when available, but must also include information from trials in progress and available virologic and immunologic endpoint data, as well as extrapolations from studies of the pathophysiology of HIV infection. Clinical decisions must be made for best use of up to 8 available antiretroviral drugs, at a time when long-term studies with clinical endpoints have been completed for only a few possible combinations.

The recommendations herein reflect the panel's agreement on the importance of plasma HIV RNA measurements for predicting risk of clinical progression as well as of the recent demonstration from clinical trials of combination therapies that reductions in plasma HIV RNA

**IMPORTANT ADVANCES** in understanding the biology and treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection have occurred during the past 18 months. As a result, new scientifically sound approaches to therapy have been developed that offer new options for persons with HIV infection. The relevant recent advances fall into 4 major categories: (1) a better understanding of the replication kinetics of HIV throughout all stages of disease; (2) the development of assays to determine the viral load in individual patients; (3) the availability of several new effective drugs; and (4) the demonstration that

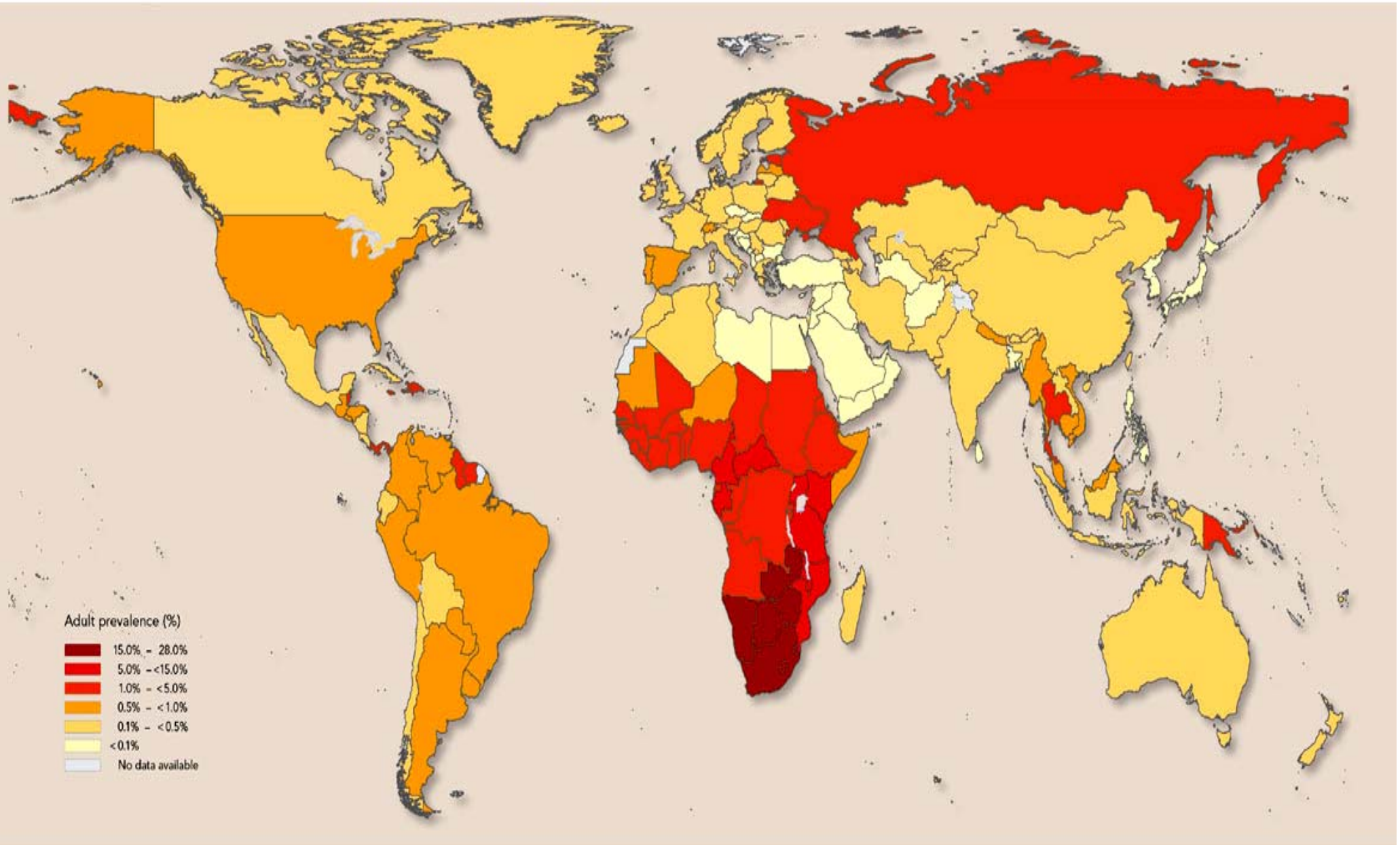


# Mortality vs. HAART Utilization





# Estimated national HIV prevalence among persons 15-49 years of age, December 2007



## Global estimates for adults and children, 2007

- **People living with HIV** **33 million [30 – 36]**
- **New HIV infections in 2007** **2.7 million [2.2 – 3.2]**
- **Deaths due to AIDS in 2007** **2.1 million [1.8 – 2.3]**



# Ma la terapia sarà solo per pochi

GIANCARLO ANGELONI

■ È una bella o brutta notizia quella di Robert Gallo, secondo cui «entro dieci anni si curerà l'Aids»? È un'uscita elusiva e generica, che presta il fianco ad una certa informazione disinvolta, interessata solo a conoscere «date» e «linee di traguardo», oppure contiene intuizioni autentiche dello scienziato? Certo, è strano che ad ogni anno che passa, ci si debba ritrovare a fare il gioco delle scommesse: e tanto più in questo 1995 che, anche a seguito della sospensione di tutte le sperimentazioni umane dei vaccini, ha fatto agli inizi pensare al peggio. Facciamo un sano passo indietro, hanno detto alcuni. Sì, per ricominciare e capire, hanno risposto altri: così, faremo due passi in avanti. E, in effetti, se le cose nuove nascono davvero dalle crisi, il ripensamento ha funzionato. Quasi inaspettatamente, due fatti, negli studi sulla patogenesi della malattia e sul fronte della terapia, hanno riportato un po' di sereno. «Ma non è ancora il cielo teso e azzurro» - avverte Stefano Vella, direttore del reparto retrovirus nel laboratorio di virologia dell'Istituto superiore di sanità - perché non si devono scambiare i risultati ottenuti: pur importanti, con la cura dell'Aids: a dieci anni e più dall'inizio della pandemia, il ruolo dell'informazione equilibrata in questo campo è ancora un problema non

risolto».

Nelle ultime settimane, Stefano Vella è stato invitato ad entrare, come uno dei tre membri per l'Europa, nell'organo di governo della Ias, l'International Aids Society, che sovrintende alle conferenze internazionali, attualmente a cadenze biennali. Lo scorso anno ha tenuto, alla conferenza internazionale sull'Aids a Yokohama, la lettera inaugurale sulle terapie. E, di recente, al Congresso europeo di Copenhagen, sull'Aids, ha discusso dei risultati dello studio europeo-australiano Delta, che ha impegnato, fin dal '92, lo stesso Istituto superiore di sanità, e che si è affiancato a un altro «trial» molto impor-

ante, l'Actg 175, condotto negli Stati Uniti dai National Institutes of Health. Ora, a distanza di un paio di mesi da quell'incontro di Copenhagen, Stefano Vella ricorda: «C'è stato un momento in sala, in cui tra i ricercatori è prevalsa l'emozione. Sì, proprio l'emozione che prova un medico quando si accorge di poter cambiare finalmente la vita del proprio paziente, di essere sulla strada giusta».

E qual è questa strada, dottor Vella?

Noi abbiamo diviso lo studio Delta in due parti: nella prima abbiamo sperimentato una terapia combinata, Azt e ddI o Azt e ddC, su pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali; nella seconda abbiamo invece annullato, sem-

pre per la stessa terapia combinata, pazienti che avevano avuto un trattamento con Azt di almeno tre mesi precedente all'annullamento. Bene, sia per la progressione verso l'Aids, sia per la sopravvivenza, i risultati nel primo gruppo sono stati molto più lusinghieri che nel secondo, tanto che nei pazienti mai trattati prima attraverso la monoterapia con Azt, la riduzione di mortalità, mediante l'uso della terapia di combinazione, è stata stimata intorno al 40 per cento. Il confronto, dunque, è stato tra monoterapia e terapia di combinazione, ma il risultato vero dello studio Delta è stato quello di aver ottenuto una risposta sul «come cominciare»: occorre iniziare subito, e a dose piena, con la terapia

di combinazione, perché questa, al contrario della monoterapia, ha mostrato di poter modificare la storia naturale della malattia e ha stabilito, in un rapporto di causa ed effetto, che la replicazione del virus e la progressione della malattia sono legate tra di loro.

Ma, nella prospettiva, ci sono altre opzioni terapeutiche?

Certo. Lo studio Delta e quello americano hanno tenuto conto solo degli antiretrovirali già disponibili e non di quelli, sempre appartenenti alla famiglia dell'Azt, in via di approvazione da parte dell'Fda e delle stesse autorità europee, come il 3TC e il D4T. Senza pensare, poi, che in «trial» molto avanzati ci sono gli inibitori delle proteasi, di diversa concezione e

di potenza di gran lunga superiore agli analoghi dell'Azt; e che in futuro, forse, si potrà contare su altri inibitori, come quelli dell'integrasi. La prospettiva, dunque, è quella di usare tre o quattro farmaci contemporaneamente, e poi di cambiare le combinazioni, regolamentandole, però, secondo un uso mirato, e non selvaggio. Purtroppo, c'è da dire che questa prospettiva riguarderà solo il 5

per cento di coloro che nel mondo sono infetti, perché per le moltitudini dei sieropositivi, che vivono in Africa e in Asia nelle condizioni di miseria che sappiamo, i costi molto alti delle terapie di combinazione saranno semplicemente una cosa lunare.

E non c'è nessun altro intervento possibile?

Allo stato dei fatti, l'unico intervento di tipo farmacologico è la prevenzione della trasmissione materno-fetale del virus, come sta cercando di verificare uno studio molto ampio, coordinato dall'Onu, in pratica, si vuol vedere se, somministrando farmaci antiretrovirali nelle fasi più vicine al parto, si riesce ad evitare la trasmissione dell'Hiv al neonato. Il «trial» prevede una somministrazione che non superi i dieci giorni, perché questo è il limite che le disponibilità economiche pongono.

Diversa sarebbe la situazione se ci fosse un vaccino?

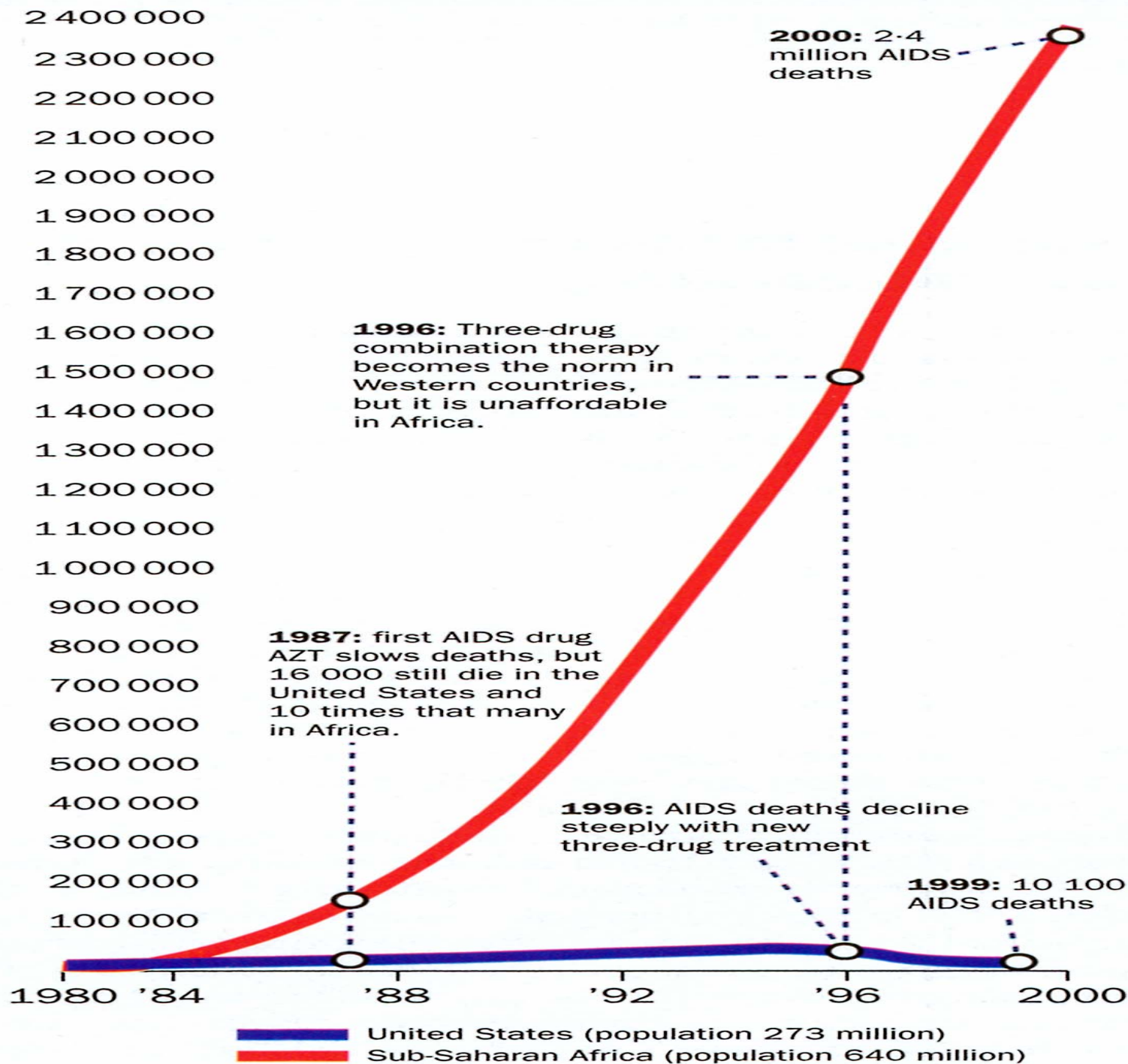
Sì, per i suoi bassi costi. Ma, allo stato attuale, non c'è davvero molto da sperare che il problema venga risolto, perché, nel caso dell'Hiv, il sistema immunitario, pur funzionando, non è in grado di contrastare il virus con una risposta efficace. E poi, un'ulteriore complicazione, è costituita dalla via di trasmissione, che è generalmente sessuale. Si dovrebbe costituire, insomma, una protezione alla porta di ingresso del virus, cioè al livello delle mucose genitali. Ciò che oggi si pensa, in realtà, è che se un vaccino ci sarà, si tratterà di un «vaccino minore», che impedirà solo la progressione dell'infezione. In questo modo si rallenterebbe il corso della malattia, ma il paziente continuerebbe ad essere infettato.

Un ultimo punto: la patogenesi. Quali conoscenze nuove hanno portato i lavori pubblicati da «Nature» nel gennaio scorso, di cui si è tanto parlato?

Hanno ricondotto l'infezione Hiv in un quadro infettivo più classico, secondo un'immagine dinamica che è più vicina alla realtà patologica, e hanno dimostrato che non è vero che il sistema immunitario non funziona a dovere. Anzi, esso regge benissimo all'attacco del virus: e lo fa fino a quando, dopo anni, l'Hiv non riesce a sfondare le linee. Se non fosse così, la persona infetta morirebbe entro qualche mese. In questo senso, il sistema immunitario va visto come l'alleato essenziale della terapia.

Testata: l'Unità  
Data: 01 Dicembre 1995

# Annual AIDS deaths since 1982



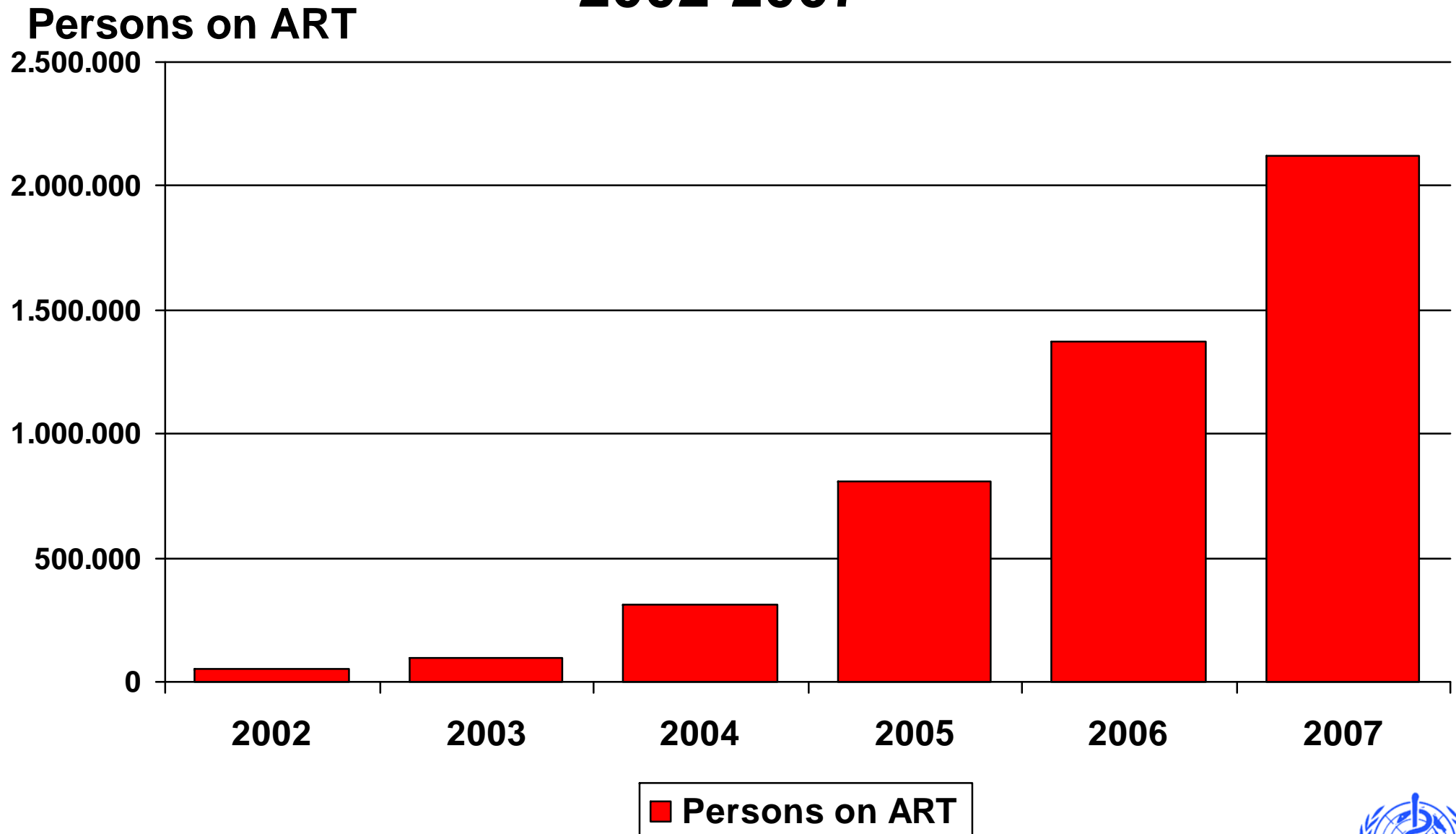


# The Global Fund

To Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria

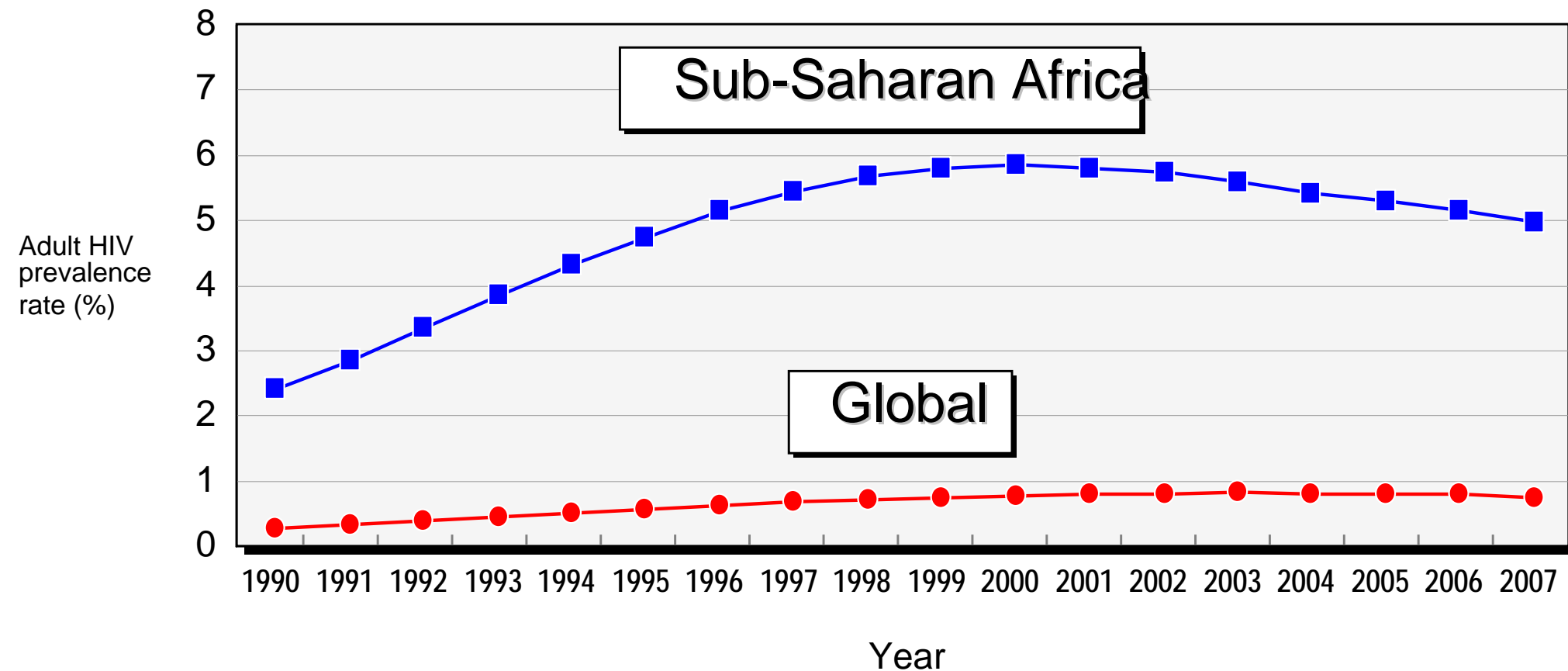


# Number of persons receiving anti-retroviral treatment in sub-Saharan Africa by year, 2002-2007





# Estimated adult (15–49 years) HIV prevalence rate (%) globally and in Sub-Saharan Africa, 1990–2007



*L'accesso ai farmaci e alle cure  
essenziali per i milioni che vivono nel  
sud del mondo rappresenta una delle  
più affascinanti  
(e innovative)  
sfide della medicina moderna.*