

C'è un primo livello in cui il semplice buon senso suggerisce che ci dev'essere qualcosa di sbagliato nel programma di ricerca vivisezionista.

1996

The New York Times

Sunday, May 12, 1996 ♦ Circulation: 1.4 million

Most people see a beautiful, healthy child...



We see a cure for Feline Leukemia.

Outrageous, isn't it?

If you are reading this, it is because you found the headline totally ridiculous, absurd or both. And you are absolutely right. It is absurd. How can anyone possibly believe that a cat disease can be cured by conducting research on healthy human beings? Ridiculous.

But, unfortunately, millions of Americans have been led to believe that it is possible to cure human diseases by conducting research on healthy animals. For example, an organization promoting animal research recently placed a newspaper ad in which a healthy-looking white rat was depicted. The headline read: "Some People Just See a Rat. We See a Cure for Cancer." Equally ridiculous and totally illogical.

This madness is costing us plenty. Our health is in a state of collapse because no cures can be found by biomedical research and pharmaceutical testing that base *human medicine* on *veterinary medicine*. Clearly, every species of animal is a different biomechanical and

biochemical entity. The predictable result of looking at *artificially diseased, non-human animals* is that the data obtained is not applicable to humans and is, therefore, tragically misleading. Little wonder that the "miracle cures" and "medical breakthroughs" that are always "just around the corner" never materialize.

But you don't have to take our word for it. Just look around you. The evidence is everywhere. After more than 100 years of massive animal-based research at a cost of countless billions of tax dollars, crippling and deadly diseases of all kinds are affecting an ever-increasing number of Americans. Far from curing anything, we are losing ground in the fight against cancer, cardiovascular diseases, diabetes, AIDS, Alzheimer's disease, muscular dystrophy, multiple sclerosis, and birth defects, just to mention a few.

Our environment is also being systematically destroyed by thousands of pesticides and toxicants that, no matter how destructive, are routinely and conveniently found "safe" – and thus allowed to be marketed – based on

inherently invalid and misleading animal tests. (The fact is that animals react differently to different chemical substances, not only from humans, *but also from each other.*) The relentless and massive poisoning of our air, land, water, and food supplies is not only ravaging our environment, but it is also destroying our health.

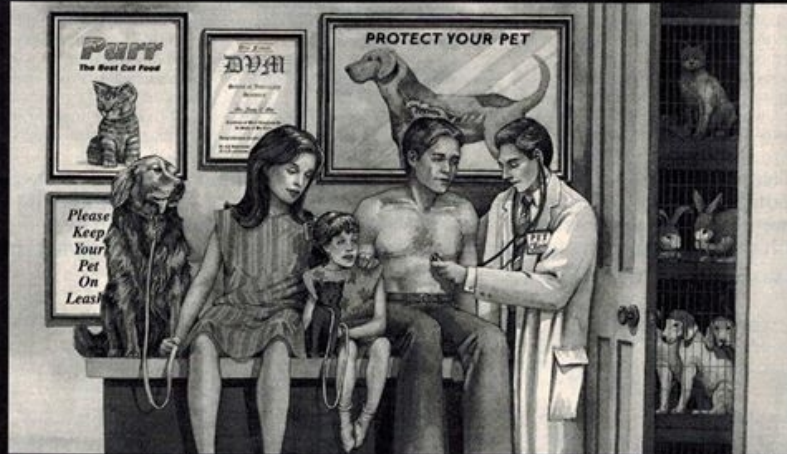
Consequently, our economic survival is also at stake. In 1995 alone, the U.S. spent over 1.4 trillion dollars – a figure that is growing exponentially – on what is euphemistically called "health care."

It is time to bury the decaying remains of a medicine based on the medieval ritual of animal experimentation. It is time to stop the latest mind-boggling absurdities such as animal-to-human bone marrow and organ transplantation and genetic manipulation. It's time to usher in *true medicine* – a medicine based on *prevention, clinical research* and, above all, logic and common sense.

We offer true hope. After all, our way, we will no longer end up being the *real* guinea pigs.

©1996 SUPRESS, Inc.

Next time you are sick,



You'd better go to the vet...

Crazy, isn't it?

If you are reading this, it is because you found the headline totally ridiculous, absurd or both. And you are absolutely right. It is absurd. How can anyone possibly believe that a veterinarian who treats dogs and cats can cure *human* diseases? Ridiculous.

But, unfortunately, millions of Americans have been misled into believing that cures for *human* diseases can be found by conducting experiments on different species of healthy *animals* – animals that are totally different not only from humans but also from each other. Equally ridiculous and totally illogical.

If it were true that cures for human diseases could be found by experimenting on animals, your going to the vet when feeling sick wouldn't be such a bad idea. In fact, it would be a darn good idea. And our headline wouldn't be so crazy after all.

But, you see, it has to be one or the other. Either human medicine *cannot* be based on veterinary medicine – in which case animal experimentation is an obvious medical and scientific impossibility – or else, you'd better make an appointment with your local vet next time you need glasses or your appendix taken out.

This madness is costing us plenty. Our health is in a state of collapse because no cures can be found by biomedical research and pharmaceutical testing that base *human medicine* on *veterinary medicine*. Little wonder that the "miracle cures" and "medical breakthroughs" that are always "just around the corner" never materialize.

Our environment is being systematically destroyed by thousands of pesticides and toxicants that, no matter how destructive, are routinely and conveniently found "safe" based on *invalid animal tests*.

Consequently, our economic survival is also at stake. In 1995 alone, the U.S. spent over 1.4 trillion dollars – a figure that is growing exponentially – on what is euphemistically called "health care."

It is time to bury the decaying remains of a medicine based on the medieval ritual of animal experimentation. It is time to stop the latest mind-boggling absurdities such as animal-to-human bone marrow and organ transplantation and genetic manipulation. It's time to usher in the medicine of the 21st century. A medicine based on *prevention, clinical research* and, above all, logic and common sense.

We offer true hope. After all, our way, you won't have to get distemper shots.

An Urgent Plea for Help

We invite all Americans to join in a most constructive campaign, aimed at ending animal experimentation, for the sake of humanity.

The time has come for all of us regular citizens to take charge of our own lives and confront the corporations whose only interest is the accumulation of wealth and power at the expense of everything we hold dear.

We are also appealing to the many prominent doctors, scientists, politicians, community and business leaders who already know that animal experimentation is medically and scientifically counterproductive, but who have never spoken out publicly in favor of ending such an injurious practice. We are pleading with them to break the decades-long silence. We are pleading with them to speak out now.

Your tax-deductible donation is desperately needed so that we may expose and then extirpate this hidden cancer that is devouring us all. Together, we will prevail, because, no lie can live forever.

Please support our national, grass roots campaign. YOUR future depends on its success.

©1996 SUPPRESS, Inc.

Il più convincente atto d'accusa contro la vivisezione, per quanto riguarda la sua inaffidabilità, lo si può ricavare **dai testi stessi dei vivisettori.**

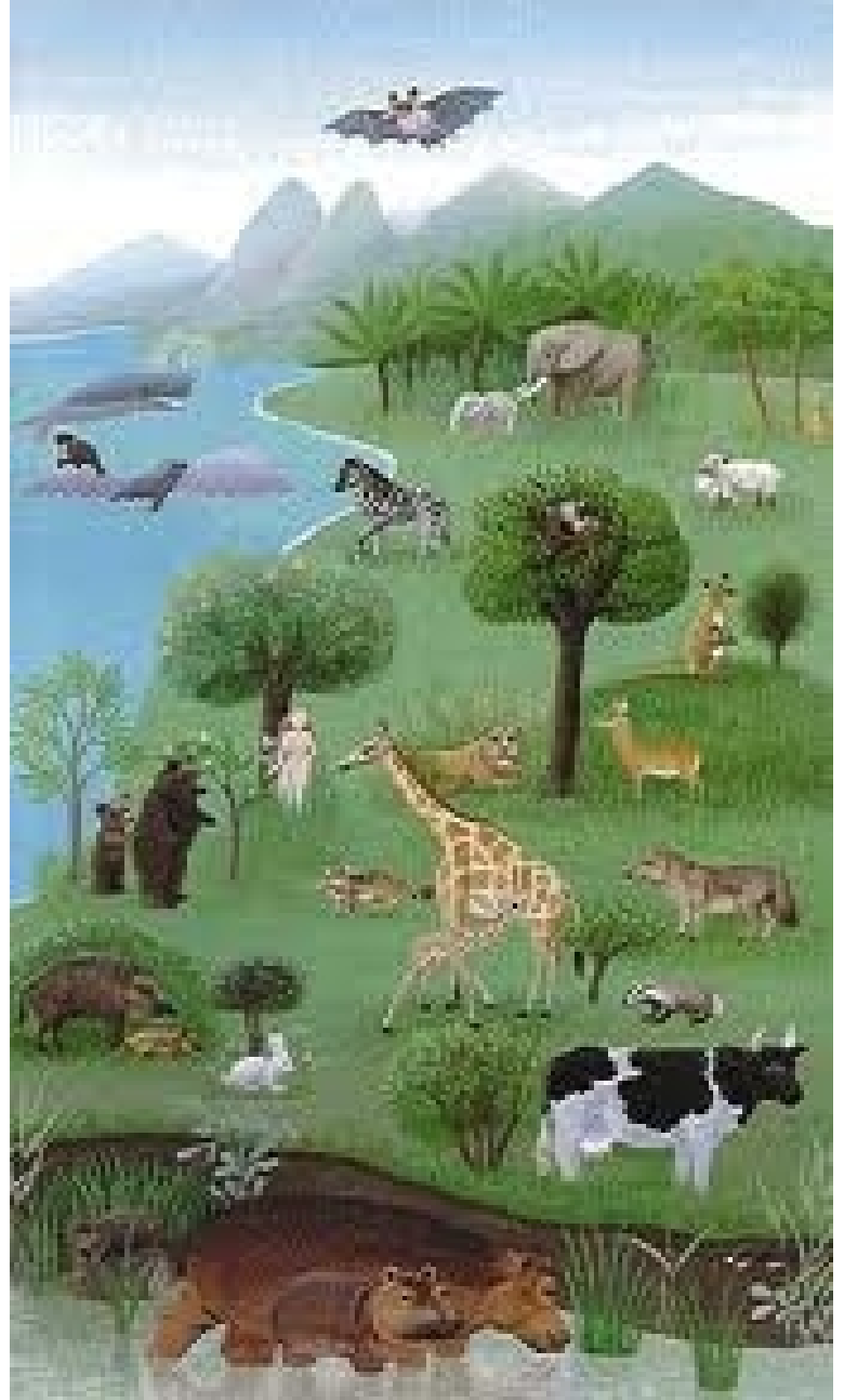
D. Lgs. 116/1992

Art. 4, c. 2

Quando non sia possibile ai sensi del comma 1 evitare un esperimento, **si deve documentare alla autorità sanitaria competente la necessità del ricorso ad una specie determinata e al tipo di esperimento; [...]**

le specie utilizzate negli esperimenti di laboratorio sono principalmente mammiferi, e principalmente

10 delle **5420** specie di mammiferi attualmente viventi



3 delle **2277** specie di roditori
(ratto, topo, cavia)

N.B. circa *500* nuove specie di roditori sono state scoperte negli ultimi 15 anni

3 delle **2277** specie di roditori (ratto, topo, cavia)
N.B. circa *500* nuove specie sono state scoperte
negli ultimi 15 anni

3 delle **oltre 280** di carnivori
(cane, gatto, furetto),

3 delle **2277** specie di roditori (ratto, topo, cavia)
N.B. circa *500* nuove specie sono state scoperte
negli ultimi 15 anni

3 delle **oltre 280** di carnivori (cane, gatto, furetto),

1 delle 66 di lagomorfi (coniglio)

3 delle **2277** specie di roditori (ratto, topo, cavia)
N.B. circa *500* nuove specie sono state scoperte
negli ultimi 15 anni

3 delle **oltre 280** di carnivori (cane, gatto, furetto),

1 delle **66** di lagomorfi (coniglio) e

3 delle **297** di primati

(cynomolgus, rhesus, marmoset)

N.B. **36** nuove specie sono state scoperte a
partire dal 2000

Come si sceglie una specie
che funga da
“modello animale” di una
certa condizione umana?

DECRETO LEGISLATIVO 27

gennaio 1992, n. 116

**Attuazione della direttiva
n. 86/609/CEE in materia di
protezione degli animali
utilizzati a fini
sperimentali o ad altri
fini scientifici.**

Art. 4

1. Gli esperimenti di cui all'art. 3 possono essere eseguiti soltanto quando, per ottenere il risultato ricercato, **non sia possibile utilizzare altro metodo scientificamente valido, ragionevolmente e praticamente applicabile, che non implichi l'impiego di animali.**

2. Quando non sia possibile ai sensi del comma 1 evitare un esperimento, **si deve documentare alla autorità sanitaria competente la necessità del ricorso ad una specie determinata e al tipo di esperimento; [...]**

1994, con introduzione di Silvio Garattini



dall'introduzione di S. Garattini

«Ai giorni nostri, esiste una interdipendenza sempre più stretta tra avanzamento nelle conoscenze e sviluppo delle tecnologie. Questo vale anche per la sperimentazione animale che è diventata una scienza multidisciplinare che deve essere in grado di fornire modelli animali sempre più sofisticati e mirati. [→]

[→] Nell'arco di poco più di 100 anni si è passati dall'uso di animali di cattura agli animali con modifiche genetiche in grado di riprodurre patologie umane. Oggi non si parla più di “animale da laboratorio” ma piuttosto di “modello animale” che è stato definito da Wessler, già nel 1976, come “un organismo vivente con un processo patologico trasmesso geneticamente, spontaneamente acquisito o indotto, che in uno o più aspetti ha stretta similitudine con lo stesso fenomeno che si verifica nell'uomo.....”»

S. Wessler: "Introduction: What is a model?", pp. xi-xvi of *Animal Models of Thrombosis and Hemorrhagic Diseases*, NIH, Bethesda, 1976.

«No dictionary describes an animal model, much less an animal model of disease, and so we can define it for our purposes here as a living organism with an inherited, naturally acquired, or induced pathological process that in one or more respects closely resembles the same phenomenon occurring in man. **Thus, animal models should not be expected to be ideal, nor to be universally suited to all foreseeable uses. On the other hand, for a model to be a good one, it must provide a new insight, have relevance to a particular problem and respond predictably.»**

Come viene spiegata la scelta del “modello animale” nel manuale suddetto?

Capitolo: Ivan Bartosek, “Modelli animali per gli studi di farmacocinetica e metabolismo”

«Questo [il fatto che gli esperimenti siano stati fatti finora quasi solo sulle poche specie sopra elencate] sottolinea quanto poco ancora si conoscono le similitudini tra i mammiferi e l'uomo **per poter fare una scelta giustificata del modello animale più idoneo.**»

Capitolo: Marina Marinovich, “Modelli complementari all'animale in tossicologia”

«[...] la scelta dell'animale che viene fatta in uno studio di cancerogenesi è **ovviamente** [sic!] **una scelta di praticità**. Sarà quasi necessariamente un roditore, **anche se non è detto che sia l'animale più adatto.**»

Capitolo: Maurizio Franco Mariani, “Modelli animali nella sperimentazione tossicologica”

«La scelta del modello sperimentale rimane comunque fortemente condizionata oltre che da fattori di tipo scientifico, **da fattori di tipo economico-organizzativo. Pur essendo questo un grosso limite contestato agli studi di tossicologia, esso viene solitamente accettato dalle comunità scientifiche e regolatorie.»**

Richard E. Fish, North Carolina State University,
Howard Hughes Medical Institute (HHMI) sponsored project
<http://www4.ncsu.edu/~refish/>

Considerations in Choosing an Animal Model

- Adequate discrimination (data extrapolatable to target species)
- Adequate fidelity (necessary anatomic structures, biochemical pathways, etc.)
- Good literature base; historical usage (i.e., accepted animal model)
- Readily available to other researchers
- Genetic and microbiological characterization
- Sufficient size for obtaining necessary samples (blood, urine, biopsies, etc.) and substance administration
- Accommodation in existing animal facilities (caging, environmental controls, exercise and environmental enrichments)
- Experience/training of animal care staff
- Experience/training of research staff
- Tractable; trainable
- Low cost (purchase; maintenance)
- Good reproductive performance
- Minimal indigenous disease (or ability to control)
- Ethical considerations
- Public relations implications

«The list of considerations above rightfully begins with scientific issues that should be at the heart of a decision on an animal model. **However, those considerations are not sufficient, and practical matters also must be weighed.** [...] Many researchers believe that use of nonhuman primates carries a greater ethical cost than other "lower" species, and similar views held by the public means that **use of these animals carries a greater risk of media attention and public criticism.** [→]

[→] Nonhuman primates, especially larger species such as macaques or baboons, are by no means easy to work with, and are dangerous **not only because of their strength and sharp teeth**, but because they can carry diseases transmissible to humans. Finally, **nonhuman primates are expensive to purchase**, and **maintenance costs are high** because of the need for large, sturdy cages, along with programs to provide for their "psychological well-being" (e.g., group housing and appropriate environmental enrichments).»

NEUROSCIENCE

Marmosets are stars of Japan's ambitious brain project

Ten-year brain-mapping effort will use monkeys to study human neural and mental disorders.



Marmosets share behaviours, such as making eye contact as a means of communication, with humans.

«Although more distantly related to humans than primates such as chimpanzees, these monkeys are in many ways ideal for brain research. **Their small size and fecundity** make them easier and more efficient to work with than, say, macaques, which are commonly used as animal models.»

Riproducibilità?

Esempio

1996-1999: a tre anni di distanza un risultato su topi transgenici considerato molto importante e riguardante il meccanismo dell'assuefazione e il ruolo del circuito della serotonina **viene rovesciato**.

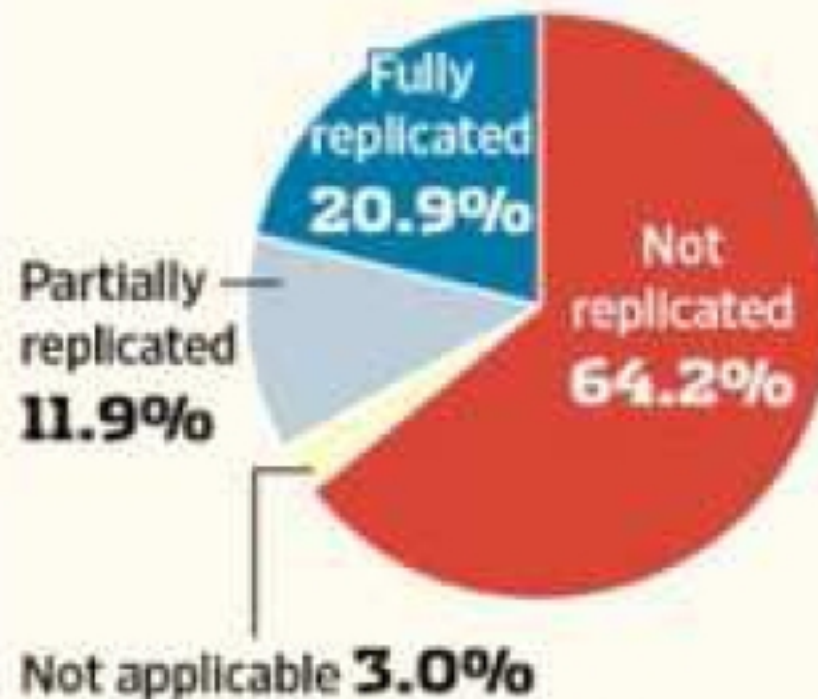
Spiegazione dei ricercatori:

«il risultato di differenze molto sottili nelle condizioni di laboratorio, come la composizione chimica dell'acqua, o il modo in cui i ricercatori maneggiavano gli animali, o anche l'aspetto e l'odore degli scienziati e dei tecnici. A Edmonton, un assistente era fortemente allergico ai topi e indossava una maschera. “Appare bizzarro a noi; forse appare strano anche a un topo” [...]»
[Enserink 1999, p. 1600]

G. Naik, "**Scientists' Elusive Goal: Reproducing Study Results**", *Wall Street Journal*, 2011

No Cure

When Bayer tried to replicate results of 67 studies published in academic journals, nearly two-thirds failed.

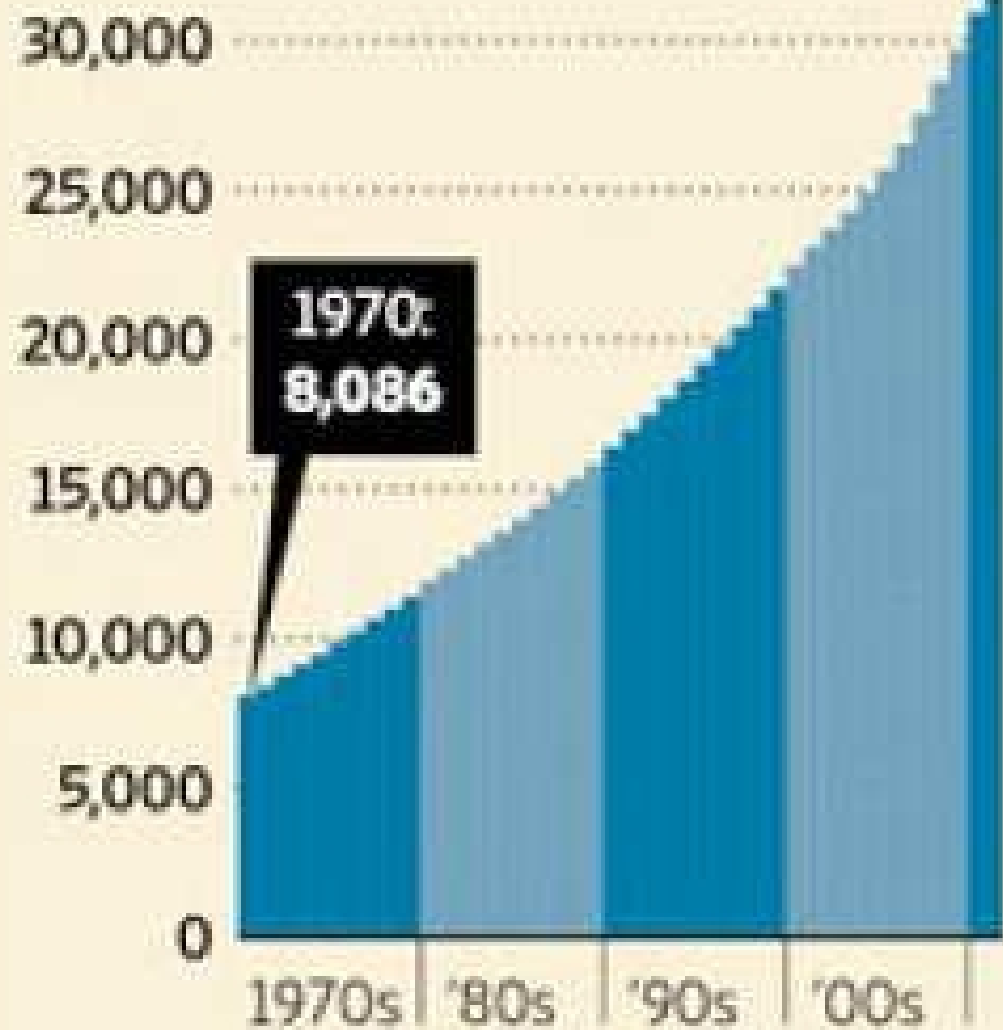


Source: Nature Reviews Drug Discovery

<https://www.scienceexchange.com/>

**Validating key experimental results
via independent replication**

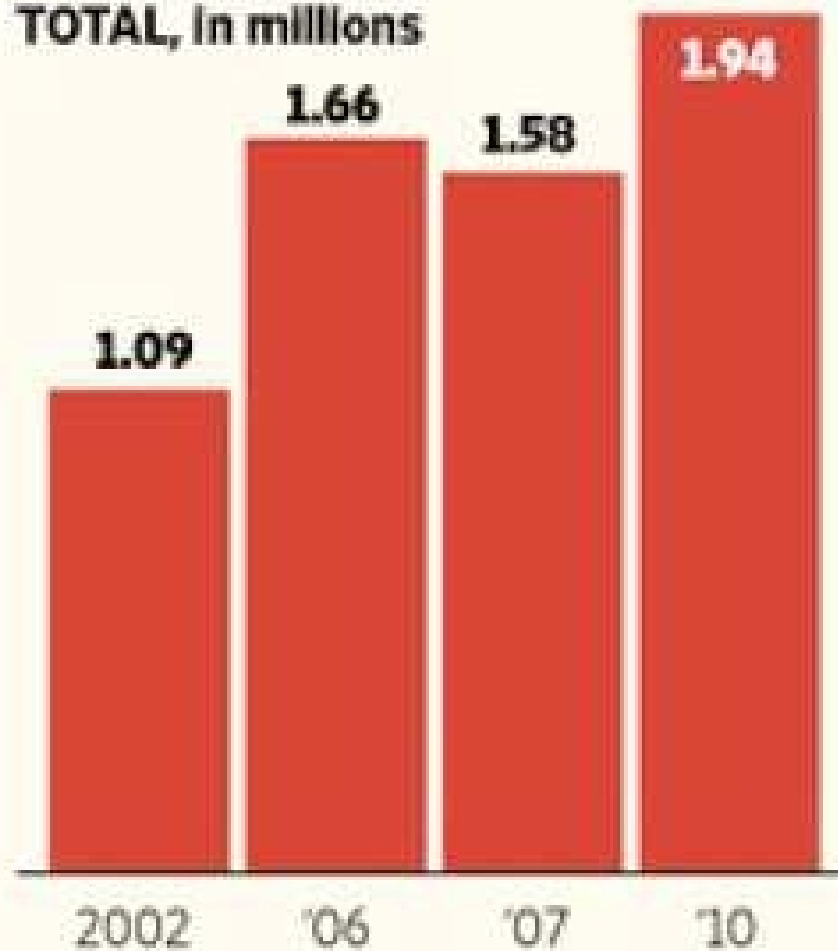
The number of scholarly journals world-wide



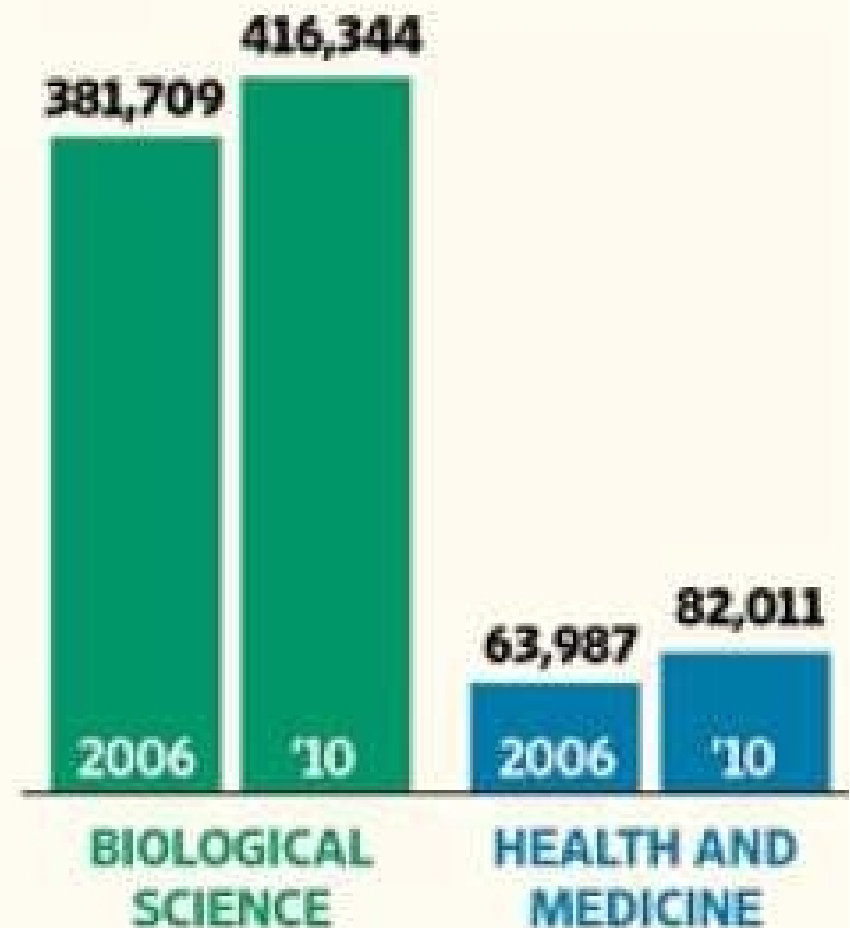
Studying Up

The number of journal articles published world-wide

TOTAL, in millions



BY SUBJECT



Sources: U.K. Department for Business, Innovation and Skills; Elsevier

4 APRIL 2013 | VOL 496 | NATURE | 7

If a job is worth doing, it is worth doing twice

Researchers and funding agencies need to put a premium on ensuring that results are reproducible, argues Jonathan F. Russell.

«As a start, funding agencies should tie grant funding to replication. A portion of their budget could be set aside to pay for independent replication studies. If a paper cannot be replicated, the authors should be required to amend or retract it. Funding agencies would then consider a principal investigator's history of reproducibility in grant reviews.»

**Ma forse, nonostante tutto,
questo sistema funziona?**

Lo sviluppo dei farmaci

**in Europa vi si investono ogni anno
26 miliardi di euro**

vi lavorano 643.000 persone

di cui 107.000 scienziati

Lo sviluppo dei farmaci

**La spesa per lo sviluppo di un farmaco è
variamente stimata
su un periodo di
10-13 anni**

«I would guess that the real cost per drug is well under \$100 million. Were it anywhere near the claimed \$802 million, the industry would not be so secretive about the data»

M. Angell, *The Truth About the Drug Companies*
[2005]

Lo sviluppo dei farmaci

Fase preclinica

Fasi cliniche (I,II,III)

Registrazione

Commercializzazione

“Sopravvivenza” a 25 anni

Fase preclinica:

1000

Fase clinica 1

Fase clinica 2

Fase clinica 3

Registrazione

Commercializzazione

“Sopravvivenza” a 25 anni

Fase preclinica:

1000

Fase clinica 1: **640**

Fase clinica 2

Fase clinica 3

Registrazione

Commercializzazione

“Sopravvivenza” a 25 anni

Fase preclinica:

1000

Fase clinica 1: **640**

Fase clinica 2: **307**

Fase clinica 3

Registrazione

Commercializzazione

“Sopravvivenza” a 25 anni

Fase preclinica:

1000

Fase clinica 1: **640**

Fase clinica 2: **307**

Fase clinica 3: **77**

Registrazione

Commercializzazione

“Sopravvivenza” a 25 anni

Fase preclinica:

1000

Fase clinica 1: **640**

Fase clinica 2: **307**

Fase clinica 3: **77**

Registrazione: **52**

Commercializzazione

“Sopravvivenza” a 25 anni

Fase preclinica:

1000

Fase clinica 1: **640**

Fase clinica 2: **307**

Fase clinica 3: **77**

Registrazione: **52**

Commercializzazione: **43**

“Sopravvivenza” a 25 anni

Fase preclinica:

1000

Fase clinica 1: **640**

Fase clinica 2: **307**

Fase clinica 3: **77**

Registrazione: **52**

Commercializzazione: **43**

“Sopravvivenza” a 25 anni:

34

Ciò che queste cifre mostrano al di là di ogni dubbio è che **la sperimentazione clinica non può in alcun modo essere surrogata da quella su animali!**

Ma che si può dire
dell'**efficacia** dei farmaci
che riescono ad
entrare in commercio?

Connor S. 2003: “Glaxo chief: Our drugs do not work on most patients”, *The Independent*, 8 dicembre.

«Allen Roses, worldwide vice-president of genetics at GlaxoSmithKline (GSK), **said fewer than half of the patients prescribed some of the most expensive drugs actually derived any benefit from them.**

It is an open secret within the drugs industry that most of its products are ineffective in most patients but this is the first time that such a senior drugs boss has gone public. His comments come days after it emerged that the NHS drugs bill has soared by nearly 50 per cent in three years, rising by £2.3bn a year to an annual cost to the taxpayer of £7.2bn.»

Response rates

Therapeutic area: drug efficacy rate

- Alzheimer's: 30%
- Analgesics (Cox-2): 80%
- Asthma: 60%
- Cardiac Arrhythmias: 60%
- Depression (SSRI): 62%
- Diabetes: 57%
- Hepatitis C (HCV): 47%
- Incontinence: 40%
- Migraine (acute): 52%
- Migraine (prophylaxis) 50%
- Oncology: 25%
- Rheumatoid arthritis: 50%
- Schizophrenia: 60%

Novel standards and diagnostic solutions

Thomas Metcalfe, Head of Roche Biomarker Program

Media Briefing

13 September 2004

Therapeutics Today



“One size fits all” approach to drug dosing often fails

- Examples of the limited response to /efficacy of some drugs currently on the market:

Cardiovascular

– statins

Efficacy Rate

10-60 %

– ACE-I

10-30 %

– beta blockers

15-35 %

Anti-depressants

– SSRIs

10-25 %

– tricyclics

20-50 %

- Significant overall rate of adverse drug reactions in the US
 - fatal 0.3 % ~ 100,000 deaths each year
 - serious 6.7 % > 2 million events each year

Richard Roberts, Nobel nel 1993 – Intervista 2009

«- È provato che in alcuni casi ricercatori dipendenti da finanziamenti privati avrebbero scoperto medicinali molto efficaci che l'avrebbero fatta finita, completamente, con una malattia...

- *E perché hanno smesso di investigare?*

- Perché le case farmaceutiche spesso non sono tanto interessate a curarci quanto a prenderci i soldi, sicché quella ricerca all'improvviso è stata deviata **verso la scoperta di medicinali che non guariscono, ma cronicizzano la malattia facendo provare un miglioramento che sparisce quando si cessa di assumere il farmaco.** [→]

[→] - *È un'accusa grave.*

- Di solito le case farmaceutiche sono interessate a linee di ricerca non per curare, ma solo per cronicizzare i disturbi con medicinali molto più lucrativi di quelli che curano perfettamente e una volta per tutte. Basta seguire le analisi finanziarie dell'industria farmaceutica per verificare quello che dico.»

Bambini

IN PRIMO PIANO ([HTTP://WWW.ASSIS.IT/CATEGORY/NOTIZIE/IN-PRIMO-PIANO/](http://www.assis.it/category/notizie/in-primo-piano/)),NOTIZIE ([HTTP://WWW.ASSIS.IT/CATEGORY/NOTIZIE/](http://www.assis.it/category/notizie/))

IL 70% DEI FARMACI USATI NEI BAMBINI È 'OFF LABEL'

🕒 2 GIU , 2014

Mi piace { 603 }

I farmaci destinati ai bambini sono stati testati solo sugli adulti nel 70% dei casi. Ma il bambino non è un piccolo adulto, ha bisogno di approcci terapeutici specifici a causa delle peculiarità determinate dal suo metabolismo, dal suo sviluppo fisico, dalla variabilità di parametri come il peso e l'altezza. La



Esempio 1: *becotide, turbinal, clenil, prontinal*
2008:

« Il beclometasone **è il terzo farmaco più prescritto ai bambini italiani**: si stima, infatti, che venga prescritto ogni anno ad almeno il 18% dei bambini in età prescolare. Una percentuale 3 volte più elevata di quella descritta in altri paesi europei.»

N.B.: **circa 2 milioni di bambini all'anno; in alcune regioni è il secondo farmaco rimborsato dal SSN**

Il frequente uso del beclometasone rimanda alla necessità di verificare con la rigorosa metodologia della sperimentazione clinica una pratica ampiamente diffusa e ancor poco validata.»

<http://www.marionegri.it/mn/it/pressRoom/comStampa/archivioComunicat08/studioENBe.html>

<http://www.acp.it/2013/10/comunicato-stampa-fischio-e-raffreddore-il-beclometasone-vale-quanto-la-soluzione-fisiologica-7335.html>

16 ottobre 2013

COMUNICATO STAMPA. **“Fischio” e raffreddore: il beclometasone vale quanto la soluzione fisiologica**

«Associazione Culturale Pediatri, ricerca in tandem con il [Negri](#) su bando Aifa

Presentati a Monza durante il 25° Congresso ACP, i risultati dello studio ENBe – Efficacia del beclometasone versus placebo nella profilassi del wheezing virale in età prescolare – finanziato nel 2007 dall’Agenzia italiana del farmaco e coordinato dal Laboratorio per la Salute Materno Infantile dell’IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche [Mario Negri](#), in collaborazione con l’Associazione Culturale Pediatri. [→]

[→] I risultati di questo studio confermano che gli steroidi inalatori **hanno una modesta efficacia nel prevenire le recidive di wheezing virale.**

Inoltre, non sono stati osservati benefici nel ridurre i sintomi delle infezioni delle vie aeree.

È necessario, quindi, un impiego più razionale [!] di questo farmaco.»

Esempio 2: *plasil*

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/attualita/1682?page=2>

«**Nota Informativa Importante su metoclopramide (22/01/2014)**

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali, rende disponibili nuove ed importanti raccomandazioni aggiornate conseguenti a un riesame a livello europeo dei benefici e dei rischi sull'uso di **metoclopramide**.»

21 novembre 2013, *Altroconsumo*

ATTENZIONE A

Rischi neurologici e farmaci gastrointestinali: l'Aifa ci risponde

21 novembre 2013



Abbiamo scritto all'Agenzia italiana del farmaco per chiedere quali azioni verranno intraprese dopo l'allerta dell'EmA sui farmaci a base di metoclopramide (tra i prodotti in commercio in Italia, Plasil, Geffer e Digestivo S.Pellegrino): potrebbero causare tic, spasmi muscolari e disturbi del movimento. L'Aifa ci comunica che i medicinali ad alto dosaggio verranno ritirati.

N. B. La metocloropramide è stata studiata in un articolo per la prima volta nel 1964; prima autorizzazione in Italia: 1966.

I medicinali interessati

Ecco la lista dei medicinali a base di metoclopramide in commercio in Italia: i dosaggi di principio attivo variano e alcuni medicinali necessitano di prescrizione medica, altri no.

Senza ricetta

- Geffer, 5 mg
- Digestivo S. Pellegrino, 5 mg
- Delipramil, 5 mg
- Isaprandil, 5 mg

Con ricetta

- Plasil, 10 mg (oltre a gocce, sciroppo e fiale iniettabili con altri dosaggi)
- Randum, 10 mg
- Migpriv, 10 mg

Bambini (“bugiardino” del Plasil, maggio 2000)

«**Nei bambini** la dose non dovrebbe superare 0,5 mg/kg/die e comunque il trattamento dovrebbe essere iniziato coi dosaggi più bassi.

Sotto 1 anno: 1 mg (5 gocce) due volte al giorno;

1 - 2 anni: 1 mg (5 gocce) due o tre volte al giorno;

3 - 5 anni: 2 mg (10 gocce) due o tre volte al giorno;

6 - 14 anni: 2,5-5 mg (2,5-5 ml di sciroppo o 12-24 gocce) tre volte al giorno.

Si consiglia la somministrazione del farmaco alle dosi indicate, preferibilmente prima dei pasti.

Plasil gocce pediatriche (una goccia = 0,2 mg di metoclopramide monoclorigrato) può essere diluito in qualsiasi liquido.

Nei lattanti utilizzare esclusivamente la preparazione in gocce.»

«Indicazioni terapeutiche

[...]

Pediatria

Nausea e vomito in generale. Intolleranza gastrica ai medicinali.»

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/attualita/1682?page=2>

«Nota Informativa Importante su metoclopramide (22/01/2014)

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali, rende disponibili nuove ed importanti raccomandazioni aggiornate conseguenti a un riesame a livello europeo dei benefici e dei rischi sull'uso di metoclopramide.»

«Nel dicembre 2011 è stato avviato dall'Agenzia Europea dei Medicinali un riesame a livello europeo del rapporto dei benefici e dei rischi della metoclopramide, che ha incluso lo studio di gruppi differenti per fasce di età. Tale riesame è stato richiesto dall'**autorità nazionale francese**, a causa di problemi relativi all'efficacia e alla sicurezza correlati a **tossicità neurologica e cardiovascolare**.

Questo riesame ha **confermato il profilo di sicurezza ben noto** della metoclopramide, inclusi i rischi di effetti indesiderati di tipo neurologico (per esempio **sintomi extrapiramidali acuti e discinesia tardiva irreversibile**). Il rischio di tali effetti indesiderati è maggiore in caso di terapia ad alte dosi o di lunga durata. Il rischio, inoltre, **è maggiore nei bambini che negli adulti**. [→]

[→] **In condizioni croniche, i rischi di reazioni avverse a livello neurologico superano i benefici.** La metoclopramide, quindi, non deve essere usata nelle indicazioni croniche (per esempio gastroparesi, dispepsia, reflusso gastroesofageo).

Nei bambini, l'uso della metoclopramide deve essere limitato al **trattamento di seconda linea di nausea e vomito postoperatori accertati e alla prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia.** **In tutte le altre indicazioni, i rischi di reazioni avverse neurologiche superano i benefici.»**

In altre parole, c'è voluto **mezzo secolo di presenza sul mercato** perché le agenzie regolatorie arrivassero a **sconsigliare il Plasil nell'uso pediatrico!**



VOGLIO FARMACI
ADATTI A ME.
SPERIMENTAZIONE? OK.

SOLO GLI STUDI CLINICI CONDOTTI SUI BAMBINI
GARRANTISCONO LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DEI FARMACI PER LORO.

PARTECIPO ANCHE IO.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

un giorno ti
potrei salvare la vita



[www.ricerca**salva**.it](http://www.ricercasalva.it)

**Ma – non dobbiamo ringraziare la vivisezione
per il fatto di “scremare”
molti farmaci nocivi?**

Hartung T. 2011: "From Alternative Methods to a New Regulatory Toxicology", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 77, pp. 338-49

«**Oggi l'aspirina fallirebbe quasi tutti i test di sicurezza.** L'aspirina uccide la metà dei ratti (LD50) a dosi che usiamo come massima dose giornaliera ammissibile negli umani. Oggi tipicamente richiediamo margini di sicurezza di un fattore 100, che significa, in generale, che *usiamo dosi che sono almeno 100 volte inferiori a quelle che hanno danneggiato gli animali.* L'aspirina è un *irritante per occhio, pelle e polmone.* L'aspirina ha avuto *risultati ambigui nei saggi di genotossicità* e, sebbene non effettivamente cancerogena nel rispettivo test su animali, *aumentò l'effetto cancerogeno di altre sostanze somministrate insieme.* [→]

[→] Inoltre l'aspirina portò *a malformazioni nell'embrione di praticamente ogni specie su cui si sia fatta la prova* (ratti, topi, conigli, gatti, cani e scimmie). Si noti che questi sono tutti test che si usano oggi per farmaci, pesticidi e sostanze chimiche industriali. Sappiamo un sacco di cose sull'aspirina – sono disponibili 23.000 pubblicazioni, e sono state ingoiate un trilardo (mille miliardi) di tavolette. **Nessuno dei risultati ottenuti sugli animali è realmente rilevante per gli umani.** Ma questo mostra che sarebbe impossibile portare sul mercato l'aspirina oggi.»



Se nel 1900 la **vivisezione**
fosse già stata obbligatoria
per l'approvazione dei farmaci,
oggi **non saremmo vivi**
perché non avremmo avuto
l'aspirina che ci ha salvati
quando abbiamo avuto
un infarto!

Valutare la predittività della vivisezione

Valutare la predittività della vivisezione

Test	U +	U -
A +	VP (= a)	FP (= b)
A -	FN (= c)	VN (= d)

$$\text{Sensibilità} = a/(a+c)$$

$$\text{Specificità} = d/(b+d)$$

$$\text{Valore predittivo positivo} = a/(a+b)$$

$$\text{Valore predittivo negativo} = d/(c+d)$$

**Comparison of LD50 values in rats and mice
(NIOSH/Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)**

Chemical	Rat LD50 (mg/kg)	Mouse LD50 (mg/kg)	Ratio (rat:mouse)
Carbon tetrachloride	2,350	8,260	0.28
Dextropropoxyphene HCl	84	225	0.37
Dichloromethane	1,600	873	1.8
Diphenylhydantion	1,640	150	10.9
Ethanol	7,060	3,450	2.0
Mercury (II) Chloride	1	6	0.17
Nicotine	50	3	16.7
Paracetamol	2,400	340	7.0
Sodium oxalate	11,200	5,100	2.2
Thioridazine HCl	995	385	2.6

Cit. in Lorke D. 1983: "A new approach to practical acute toxicity testing", *Arch. Toxicol.* 54, pp. 275-87.

LD50 values for five chemicals from a European Community multi-laboratory study

Substance	LD50 (mg/kg)	Ratio largest:smallest value
I	46 – 522	11.3
II	800 – 4,150	5.2
III	350 – 1,280	3.7
IV	805 – 5,420	6.7
V	70 – 513	7.3

In tossicologia il massimo che
specie diverse di animali da laboratorio
predicono l'una dell'altra sulle reazioni
ad alte dosi delle stesse sostanze
è il 60%

Risultati incoerenti di questo tipo dovrebbero essere applicati alla predizione degli effetti di **basse dosi** sugli umani...

Prove di tossicità di medicinali
su roditori

hanno mostrato una concordanza con quelle
sugli umani

del 43% !

J. Bailey, M. Thew, M. Balls, *ATLA*, vol. 42 (2014), 181-99

«If a compound shows no toxic effects in rats, mice, rabbits or dogs, **this provides essentially no insight into whether the compound will also show no toxic effects in humans.**»

ottobre 2010

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS MEDICINE

Acute Human Lethal Toxicity of Agricultural Pesticides: A Prospective Cohort Study

Andrew H. Dawson^{1,2,3}*, Michael Eddleston^{1,4,5}, Lalith Senarathna¹, Fahim Mohamed¹, Indika Gawarammana¹, Steven J. Bowe², Gamini Manuweera⁶, Nicholas A. Buckley^{1,3}

«Background:

Agricultural pesticide poisoning is a major public health problem in the developing world, killing at least 250,000–370,000 people each year. Targeted pesticide restrictions in Sri Lanka over the last 20 years have reduced pesticide deaths by 50% without decreasing agricultural output.

However, regulatory decisions have thus far not been based on the human toxicity of formulated agricultural pesticides but on the surrogate of rat toxicity using pure unformulated pesticides.

We aimed to determine the relative human toxicity of formulated agricultural pesticides to improve the effectiveness of regulatory policy»

«Conclusion:

The human data provided toxicity rankings for some pesticides that **contrasted strongly with the WHO toxicity classification based on rat toxicity**. Basing regulation on human toxicity will make pesticide poisoning less hazardous, preventing hundreds of thousands of deaths globally without compromising agricultural needs. Ongoing monitoring of patterns of use and clinical toxicity for new pesticides is needed to identify highly toxic pesticides in a timely manner.»

«The human data provided toxicity rankings for some pesticides that **contrasted strongly with the WHO toxicity classification based on rat toxicity**. Basing regulation on human toxicity will make pesticide poisoning less hazardous, **preventing hundreds of thousands of deaths globally** without compromising agricultural need»

«I DATI SUGLI UMANI HANNO FORNITO UNA GRADUATORIA DI TOSSICITÀ PER ALCUNI PESTICIDI CHE È IN FORTE CONTRASTO CON LA CLASSIFICAZIONE DI TOSSICITÀ DELL'OMS».

**«BASARE I REGOLAMENTI SULLA TOSSICITÀ
UMANA RENDERÀ L'AVVELENAMENTO DA
PESTICIDI MENO PERICOLOSO,
PREVENENDO CENTINAIA DI
MIGLIAIA DI MORTI IN TUTTO IL
MONDO
SENZA COMPROMETTERE LE NECESSITÀ
AGRICOLE».**

Seoka J., Shaw Warren H., Cuenca A. G. et al., “Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 11 febbraio 2013, doi: 10.1073/pnas.1222878110,

Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases

Junhee Seok^{a,1}, H. Shaw Warren^{b,1}, Alex G. Cuenca^{c,1}, Michael N. Mindrinos^a, Henry V. Baker^c, Weihong Xu^a, Daniel R. Richards^d, Grace P. McDonald-Smith^e, Hong Gao^a, Laura Hennessy^f, Celeste C. Finnerty^g, Cecilia M. López^c, Shari Honari^f, Ernest E. Moore^h, Joseph P. Mineiⁱ, Joseph Cuschieri^j, Paul E. Bankey^k, Jeffrey L. Johnson^h, Jason Sperry^l, Avery B. Nathens^m, Timothy R. Billiar^l, Michael A. Westⁿ, Marc G. Jeschke^o, Matthew B. Kleinⁱ, Richard L. Gamelli^p, Nicole S. Gibran^j, Bernard H. Brownstein^q, Carol Miller-Graziano^k, Steve E. Calvano^r, Philip H. Mason^e, J. Perren Cobb^s, Laurence G. Rahme^t, Stephen F. Lowry^{r,2}, Ronald V. Maier^j, Lyle L. Moldawer^c, David N. Hemdon^g, Ronald W. Davis^{a,3}, Wenzhong Xiao^{a,t,3}, Ronald G. Tompkins^{t,3}, and the Inflammation and Host Response to Injury, Large Scale Collaborative Research Program⁴

Contributed by Ronald W. Davis, January 7, 2013 (sent for review December 6, 2012)

«A cornerstone of modern biomedical research is the use of mouse models to explore basic pathophysiological mechanisms, evaluate new therapeutic approaches, and make go or no-go decisions to carry new drug candidates forward into clinical trials. **Systematic studies evaluating how well murine models mimic human inflammatory diseases are nonexistent.**

Here, we show that, although acute inflammatory stresses from different etiologies result in highly similar genomic responses in humans, **the responses in corresponding mouse models correlate poorly with the human conditions and also, one another.**

Among genes changed significantly in humans the murine orthologs are close to random in matching their human counterparts (e.g., R^2 between 0.0 and 0.1). In addition to improvements in the current animal model systems, our study supports higher priority for translational medical research to focus on the more complex human conditions rather than relying on mouse models to study human inflammatory diseases»

WORLD

U.S.

N.Y. / REGION

BUSINESS

TECHNOLOGY

SCIENCE

HEALTH

SPORTS

OPINION

ARTS

ENVIRONMENT SPACE & COSMOS

Mice Fall Short as Test Subjects for Some of Humans' Deadly Ills

«a new study that questions the use of laboratory mice as models for all human diseases.

- By [GINA KOLATA](#)
- Published: February 11, 2013»

The group had tried to publish its findings in several papers. One objection, Dr. Davis said, was that the researchers had not shown the same gene response had happened in mice.

“They were so used to doing mouse studies that they thought that was how you validate things,” he said.

“They are so ingrained in trying to cure mice that they forget we are trying to cure humans” .”

“That started us thinking,” he continued. “Is it the same in the mouse or not?”

Ma com'è possibile che
un'attività così
chiaramente fallace
possa essere non solo
economicamente
sostenibile,
ma
**enormemente
profittevole?**

Top industries: Most profitable

RETURN ON
REVENUES

RETURN ON
ASSETS

Industry rank	Industry	2008 %
1	Food Consumer Products	14.3
2	Mining, Crude-Oil Production	14.1
3	Pharmaceuticals	11.5
4	Household and Personal Products	8.7
5	Tobacco	7.3
6	Entertainment	7.1
7	Computers, Office Equipment	6.8
8	Aerospace and Defense	6.1
9	Industrial Machinery	5.8
10	Specialty Retailers	5.8
11	Petroleum Refining	5.4
12	Shipping	5.2
13	Food Production	5.1

Un caso concreto e ormai (tristemente) famoso

Rofecoxib
antinfiammatorio
commercializzato dalla Merck
come
Vioxx, Arofexx, Coxsil ecc.
a partire dal **1999**
contro l'artrite

La documentazione del Vioxx
includeva
ben 6 studi su animali su 4 specie
diverse a conforto della tesi
che esso era
SICURO e addirittura
BENEFICO PER IL CUORE

Tuttavia fin dal **2000**
sono apparsi studi **clinici** che
mostravano che
Vioxx poteva provocare
ictus e infarti fatali

La Merck ha effettuato un
«ritiro volontario»
del farmaco solo

il 30 settembre 2004

Si stima che abbia causato
nei soli Stati Uniti
88.000-140.000
casi di ictus o infarto

**di cui 39.000-61.000
mortalità**

Negli Stati Uniti l'avevano usato
25 milioni di persone

In tutto il mondo l'hanno usato
80 milioni di persone

Si possono quindi stimare
tra 121.600 e 195.200
morti in tutto il mondo
cioè

CIRCA 160.000 MORTI

Nel febbraio 2005
una commissione della FDA
ha raccomandato

(17 voti contro 15)

di **non** toglierlo dal commercio.

I membri della commissione
con legami con Merck, Pfizer o Novartis
erano...

10

Se questi 10 fossero stati tolti,
la FDA avrebbe **bocciato** il Vioxx
per 14 contro 8

Quanto ha guadagnato la Merck dalla vendita del Vioxx?

I dati che sono stati pubblicati sono i seguenti, in miliardi di dollari

1999: 0,33

2000: 1,5

2001: > 2

2002: [2,4]

2003: 2,7

2004: 1,3

cioè in tutto, fino al ritiro,
circa

10,23 miliardi di dollari

Ovviamente le famiglie delle vittime hanno
intentato causa alla Merck

Nel luglio 2005, al primo processo per danni intentato alla Merck dalla famiglia di una vittima, il principale epidemiologo della Merck, la dottoressa Nancy Santanello, spiegò che il Vioxx

non era sembrato degno di uno studio clinico su possibili rischi cardiocircolatori

«Non c'era ragione di farlo»

[There was no reason to do one]

Ecco perché:

«La Santanello disse che

**uno studio nel 2000 eseguito su scimmie verdi
africane,
uno studio nel 2002 su cani beagle,
e uno nel 2003 su ferite lacero-contuse nelle
braccia di umani**

mostravano che il Vioxx non era diverso
da un placebo o da altri NSAID
[=farmaci antinfiammatori non steroideali]
nella coagulazione del sangue.»

Per quanto riguarda

le responsabilità **civili**,

nel **2007** la Merck ha pagato a circa 27.000 vittime del Vioxx (cioè circa la metà di quelle danneggiate nei soli USA) la somma totale di

4,85 miliardi di dollari.

Per quanto riguarda

le responsabilità **penali**

il 23 novembre 2011

è stata data notizia del
patteggiamento della Merck...

...La Merck si è dichiarata colpevole
e ha promesso di pagare la multa
di
950 milioni di dollari

Se consideriamo che la Merck ha investito in
pubblicità
per i cittadini qualcosa come 360 milioni,
e per i medici (probabilmente) circa il doppio,
cioè in tutto circa

1 miliardo di dollari...

... e che per lo sviluppo del Vioxx potrebbe aver
speso una cifra dell'ordine dei

250 milioni,

abbiamo un guadagno netto di...

$$10,23 - 4,85 - 0,95 - 1,25 \text{ miliardi}$$
$$= \mathbf{3,18 \text{ miliardi di dollari}}$$

**Nessun dirigente della Merck
è stato incriminato**

Nel 2008 (l'anno dopo il risarcimento dei danni civili) gli utili della Merck sono
più che raddoppiati
rispetto all'anno precedente,
passando dai **3,27** a **7,8** miliardi di dollari!

L'amministratore delegato della Merck
si è dimesso nel 2006 con una liquidazione d'oro

È stato assunto dall'università di Harvard dove
ha insegnato dal 2006 al 2012

un corso dal titolo:

**“Building and Sustaining
Successful Enterprises”**

«le multinazionali del farmaco sono la maggiore forza politica ed economica nelle nostre società»

[Jonathan Quick, OMS, 2002]