

Metafisica dell'estradiolo valerato

come promuovere un "nuovo" contraccettivo

La promozione di Klaira[®], anticoncezionale contenente estradiolo valerato e dienogest, si è avvalsa di diversi strumenti comunicativi: trasmissioni radiofoniche, convegni, *opinion leaders*, siti web, depliant informativi. Nei messaggi, rivolti ai cittadini e ai medici, si è dato soprattutto rilievo all'aspetto "naturale e biologico" della pillola, senza dimostrare come ciò si traduca in un beneficio clinico. Tale informazione, fuorviante e parziale, serve ad influenzare donne attente ai valori della natura. Occorrono regole che garantiscano cittadini e medici sulla correttezza dell'informazione industriale sui farmaci.

Klaira[®], a contraceptive containing estradiol valerate and dienogest, has been promoted by different advertising tools such as radio programmes, conferences, opinion leaders, websites, information brochures. Communication to physicians and the public at large was mainly based on boosting the pill "natural and organic" features, but not demonstrating how that translates into clinical benefits. This type of communication is incomplete and misleading and is used to appeal to women who care for the environment. There is a need for rules protecting citizens and physicians, who are entitled to receive correct information on drugs by the industry.

G GIUSTETTO¹

Introduzione

Vi sono pressioni molto forti, a livello europeo, perché sia concesso all'industria farmaceutica di educare e di informare direttamente i cittadini sui propri prodotti attraverso modalità d'informazione presuntamente diverse dalla pubblicità sui farmaci, conosciuta come *direct to consumers advertising* (DTCA).

Pur non essendo formalmente permessa la pubblicità sui farmaci da prescrizione ai cittadini (DTCA), vi sono molti esempi d'informazione promozionale sui farmaci sui giornali, sugli inserti salute dei quotidiani o sul web, liberamente accessibili a tutti. **Le strategie promozionali ad oggi coinvolgono spesso sia le categorie professionali che il grande pubblico.**

Poiché la qualità dell'informazione che l'industria farmaceutica offre ai medici sui suoi prodotti è, secondo la letteratura, fuorviante e di parte^{1,2}, ci si chiede perché l'informazione rivolta ai cittadini dovrebbe essere più corretta.

L'analisi degli strumenti e dei contenuti promozionali utilizzati da BAYER SHERING PHARMA nel lancio di Klaira[®], anticoncezionale contenente estradiolo valerato e dienogest, "presentato" contemporaneamente ai cittadini e ai medici, è un emblematico esempio di marketing e ci dà una prima risposta. Negativa.

Arriva un nuovo farmaco

Nel settembre 2009 è iniziata la presentazione in Italia da parte di BAYER SHERING PHARMA di una "nuova" pillola anticoncezionale, Klaira[®], contenente estradiolo valerato e dienogest.

La **promozione** di questo nuovo farmaco da parte dell'industria farmaceutica si è avvalsa:

- del lancio al pubblico attraverso una trasmissione radiofonica;
- del sostegno degli *opinion leaders* del settore;
- della presentazione al Congresso della Società Europea di Ginecologia;
- di una serie di articoli, sostanzialmente uguali, su vari siti web;
- del depliant informativo distribuito ai medici.

L'**analisi contestuale** di questi strumenti e canali informativi evidenzia alcune caratteristiche delle strategie di marketing:

- la pubblicità diretta al pubblico ha un peso rilevante: nonostante sia vietata dalla legge per i farmaci non da banco, di fatto viene utilizzata;
- non vi è sostanziale differenza tra i contenuti dei messaggi promozionali rivolti al pubblico e ai medici;
- l'informazione ai medici, attraverso il depliant illustrativo, è decisamente di bassa qualità, fuorviante e carente (se non pericolosa) e non distinguibile dalla promozione.

Radio e opinion leaders

Sono le 06.13 del mattino dell' 11.09.2009, quando **Emanuela Falcetti**, giornalista e conduttrice della trasmissione di RAI Radio UNO, "Italia: istruzioni per l'uso" (ascolto medio 1.269.000 utenti -dati Sipra³), esordisce entusiasticamente:

"[...] darò spazio ad una bella grande notizia, bella, positiva perché da oggi è disponibile anche in Italia una nuova pillola anticoncezionale che dovrebbe fare molto, ma molto meno male alla salute delle donne e quindi anche degli uomini, quando una cosa fa bene all'uno fa bene anche all'altro. Insomma tra poco ne parleremo⁴[...]"

Dopo una serie di altre notizie viene chiamata ad intervenire telefonicamente la Prof.ssa Graziottin, perché spieghi che

1. MMG, Pino Torinese - Gruppo "No Grazie Pago Io".

cos'è questa "nuova pillola anticoncezionale che è "unica nel suo genere [...] e *utilizza ormoni naturali*".

Prof.ssa **Graziottin**: "Innanzitutto chiariamo ai nostri ascoltatori cos'è questa pillola con *estrogeno naturale*."

È una pillola che è stata ricercata per oltre 50 anni perché il sogno di poter utilizzare l'estrogeno, l'estradiolo, che è l'ormone prodotto dal nostro ovaio quindi che il nostro corpo riconosce, è *mio, mi appartiene*, e quindi da un punto di vista di impatto metabolico è certamente quello che ci dà la maggior tranquillità, si scontrava contro la difficoltà di garantire un ciclo perfettamente regolare nelle donne; allora la ricerca è andata avanti per cercare il partner ideale dell'estrogeno che è l'altra componente che noi abbiamo nella pillola, finalmente identificato in un progestinico che è ben noto in contraccezione, che ci ha aiutato da un lato ad avere un'eccellente efficacia contraccettiva che significa garantire alla donna e alla coppia naturalmente la stessa sicurezza contraccettiva che avevamo con le pillole con l'estrogeno *artificiale* [...].

Falcetti: "quindi uguali a quelle *chimiche*".

Graziottin: "dal punto di vista dell'efficacia assolutamente uguali".

Falcetti: "allora io voglio dire mi prendo quella e non mi prendo quella *chimica*".

Graziottin: "infatti, l'aspetto interessante che sarà per tutte le donne italiane che sono state storicamente molto difficili nei confronti della contraccezione ormonale sarà quello di dire: ragazze dall'adolescenza fino ai 50 anni possiamo usare questo tipo di pillola che utilizza l'estradiolo ossia l'ormone prodotto dal nostro ovaio. Ecco che allora possiamo coniugare una contraccezione eccellente, con dati di sicurezza assolutamente rassicuranti e ottimi con un benessere, tanto è vero che l'86% delle donne, 2.266 studiate per oltre venti mesi, quindi un tempo lunghissimo, dichiara di sentirsi molto bene fisicamente ed emotivamente, con i dati sulla componente fisica ancora superiore rispetto quella emotiva; della serie: *la nostra identità, la nostra verità, passa dal corpo* e questo mi sembra un dato di grandissimo interesse per tutte noi ed anche per gli uomini che ci amano".

Falcetti: "che bello... ma quanto mi piace questa notizia".

"*Il nome del farmaco io non lo posso fare* perché sarebbe una pubblicità al farmaco anche se però è l'unico. Se avete bisogno di qualche informazione in più potete consultare il sito internet della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia all'indirizzo www.sceglitu.it".

Società scientifiche e congressi

Il nome del farmaco la giornalista non lo fa, ma andando sul sito consigliato (che è quello della SIGO, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia), non si può sbagliare: "Dopo 50 anni la contraccezione diventa "bio" – arriva in Italia Klaira, la prima pillola naturale". L'articolo ribadisce, con minor slancio mistico, le stesse affermazioni dell'intervista e ci informa che "la novità, presentata al Congresso della società Europea di Ginecologia, presieduto dal prof. Andrea Genazzani che si apre oggi a Roma, è stata accolta con grande entusiasmo dagli oltre 3.000 clinici presenti".

Allora, andiamo anche noi al Congresso.

Il XIII Congresso della Società Europea di Ginecologia dedica veramente molta attenzione alla nuova pillola, tanto che ne parla, subito dopo la conferenza di apertura, un intero simposio, sponsorizzato e organizzato da BAYER SCHERING PHARMA, come scritto sul programma. Lo stesso programma

rende noto che BAYER SCHERING PHARMA ha contribuito al Congresso come Platinum Sponsor.

Siti web

Se si digita Klaira nella finestra di ricerca di Google si viene indirizzati a diversi siti, sia generalisti sia del settore salute.

Tra i primi: www.repubblica.it (Arriva Klaira, la prima pillola naturale), www.adnkronos.com (arriva in Italia Klaira, è la prima pillola contraccettiva completamente biologica), o www.donnamoderna.com (Klaira, la prima pillola "bio"). Tra i secondi, oltre a quelli con tendenza new age o ecologica, come www.sceglertbio.com (Klaira: la prima pillola anticoncezionale naturale) oppure www.greenMe.it (Klaira: la pillola anticoncezionale biologica), vi sono www.coppia-moderna.com (anticoncezionali: pillola naturale), www.sanihelp.it (ora è "bio" anche la pillola), www.tantasalute.it (anticoncezionali: ecco Klaira la pillola "bio"), salutedomani.com (Klaira, la Bio pillola in Italia), www.ilserpentedigaleno.blogspot.it (Klaira, la bio pillola della nuova collezione moda autunno-inverno Bayer-Schering).

Il tema dominante, come si vede dai titoli, è l'aspetto naturale, biologico della nuova pillola e i testi sono concordanti, spesso riprendendo dichiarazioni rilasciate dalla prof.ssa Graziottin.

La pillola d'altra parte è così innovativa da ricevere ad ottobre il riconoscimento di molecola 2009, da parte di 3.000 specialisti riuniti per il Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), come ci informa www.paginemediche.it.

Il depliant informativo per i medici

I messaggi promozionali visti finora si basavano sul concetto di "pillola naturale", "biologica", in contrapposizione a quelle solite, artificiali e chimiche (come sottolineava con enfasi la Falcetti).

Sul depliant rivolto ai medici se ne aggiunge un altro: "**in armonia con il corpo della donna**". Da un punto di vista scientifico (ora si sta parlando a dei medici!), il significato di questo slogan sfugge. Ci si può, forse, avvicinare al concetto, immergendosi nel clima radiofonico evocato dalla Prof.ssa Graziottin: "l'estradiolo, che è l'ormone prodotto dal nostro ovaio quindi che il nostro corpo riconosce, è mio, mi appartiene [...] la nostra identità, la nostra verità, passa dal corpo".

E infatti il corpo di una giovane signora con abito bianco quasi trasparente campeggia sulla copertina del depliant, tra la distesa del mare e un prato, in un'immagine di natura (**figura 1**), pulizia, leggerezza (le mestruazioni non sono più un peso).

Il secondo punto evidenziato è la novità del farmaco: "**Il primo di una nuova classe di contraccettivi orali**", con congiunta istituzione "sul campo" di una nuova classe terapeutica, anche se, come si vedrà successivamente, il grado di innovatività di questo prodotto è veramente modesto.

Bisogna dunque chiarire perché Klaira® sia presentato come nuovo e naturale.

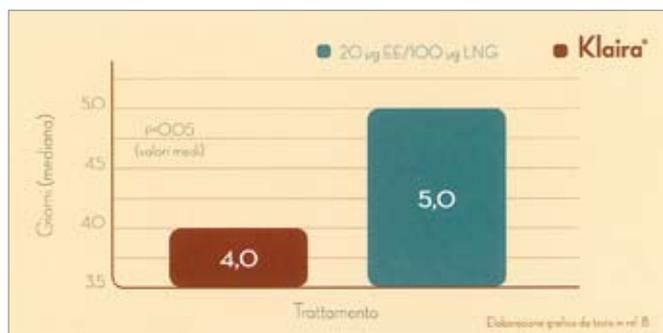
La novità sarebbe la presenza, al posto dell'etinilestradiolo, dell'estradiolo valerato, un estere semisintetico dell'estradiolo naturale umano⁵ nonché la sua combinazione con il dienogest, come progestinico.

In realtà **queste due molecole non sono nuove**: l'estradiolo valerato è utilizzato da molti anni sia come terapia so-

figura 1
Copertina del depliant informativo per i medici



figura 2
Durata del sanguinamento da sospensione



stitutiva in menopausa, sia come profilassi e terapia della minaccia d'aborto e il dienogest, sintetizzato nel 1975 è in commercio da oltre 20 anni.

D'altra parte se il farmaco fosse veramente nuovo, non si capirebbe il dato di "8 milioni di utilizzatrici" (pag. 2 del depliant) a testimonianza "dell'ampia esperienza", verosimilmente in termini di sicurezza (affermazione smentita dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, vedi oltre). L'ambiguità del messaggio sta nel fatto che 8 milioni di donne hanno utilizzato o il dienogest o l'estradiolo valerato, ma non il prodotto di associazione.

La caratteristica naturale e biologica dell'estradiolo valerato consisterebbe poi nel fatto che questo estere viene scisso a livello della mucosa intestinale e del primo passaggio epatico in estradiolo e acido valerico, facendo sì che agli organi bersaglio giunga l'estradiolo e non l'etinilestradiolo, come in tutti gli altri estro-progestinici. Bisognerebbe informare Falcetti e Graziottin che anche in questo caso si tratta di una molecola ottenuta attraverso un processo "artificiale e chimico".

Dal depliant (e, vedremo poi, dalla sua bibliografia) **non emerge però alcun dato che spieghi come questa presenta naturalità si traduca in un beneficio clinico, di sicurezza o di efficacia** e non soltanto in un escamotage pubblicitario utile ad irretire le donne attente ai valori della natura.

Inoltre, si utilizzano termini evocativi e affermazioni (pag. 3 del depliant) la cui rilevanza clinica è oscura: "dosaggio dinamico", riferito ai 5 tipi di compresse diverse contenute

nella confezione (piuttosto, non c'è rischio di confusione?), "ridotte fluttuazioni ormonali" (ridotte rispetto a quale altro estroprogestinico?).

A pagina 4, a proposito della "più breve durata del sanguinamento da sospensione", compare un grafico nel quale un tipico trucco di presentazione dei dati numerici, amplifica la riduzione vera che è di 1 giorno su 5, facendolo sembrare 1 su 3 (figura 2).

Opinabile è il giudizio sul criterio, totalmente soggettivo (abbondante, leggero...), utilizzato per definire la "minore entità del sanguinamento da sospensione". La dimensione del campione di donne esaminate nei vari studi appare esigua (15 in un caso, 399 in un altro).

Per quanto riguarda l'"elevata soddisfazione delle utilizzatrici" (il 79% delle donne si dichiara soddisfatta... pag. 5 del depliant), nulla è scritto sui criteri di soddisfazione, sul farmaco di confronto e sul grado di soddisfazione con quest'ultimo.

L'ultima di copertina, dopo aver sintetizzato l'inconsistenza delle (dis-) informazioni cliniche, con i soliti slogan: "estradiolo naturale", "azione mirata", "appropriati livelli", presenta la bibliografia, che come vedremo, contiene numerose criticità.

In nessuna parte del depliant compare qualche nota inerente i temi più importanti per il medico: l'**efficacia**, la **sicurezza**, il **costo**.

Per avere un'informazione su queste, occorre consultare le riviste indipendenti o la scheda tecnica del farmaco, non senza qualche sorpresa.

Da altre fonti

Efficacia

Secondo la rivista *Dialogo sui Farmaci*⁶, un confronto indiretto con altri contraccettivi ormonali, sia di seconda che di terza generazione a dosi standard, suggerisce una minore efficacia della nuova associazione.

Sicurezza

"Non esistono studi epidemiologici sugli effetti dei contraccettivi orali combinati contenenti estradiolo/estradiolo valerato. Tutte le avvertenze e le precauzioni sono derivate da dati clinici ed epidemiologici di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo. Non è noto se queste avvertenze e precauzioni sono applicabili a Klaira [...]".

Non sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso o eventi arterio-tromboembolici, ma i dati a riguardo sono troppo limitati per definirne il profilo di rischio tromboembolico [...]⁶. Il rischio di TEV durante l'uso di Klaira è al momento non noto⁷.

Costo

Klaira® (€ 15,76), rispetto all'estroprogestinico più utilizzato a base di etinilestradiolo + drospirenone (Yasmin®) costa circa 1 € in più (€ 14,28), mentre rispetto al più diffuso tra quelli di seconda generazione a base di etinilestradiolo + levonorgestrel (20+100 mcg) costa il 40% in più (€ 15,76 vs 11,22).

Bibliografia

Per concludere l'analisi del depliant, diamo un'occhiata alla bibliografia. Dei 9 lavori citati, 1 è il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e di 2 non è reperibile l'abstract nelle

tabella 1

Referenze bibliografiche del depliant

N.	Abstract reperibile	Rivista	Editore	Affiliazione degli autori	Factor Rivista ^(d)
1 ⁷	/	RCP	/	/	/
2 ¹¹	Sì	Maturitas ^(a)	Elsevier	Dip. Schering	2,032
3 ¹²	Sì	Contraception ^(b)	Elsevier	Dip. Bayer e JenaPharm	2,327
4 ¹³	No	Drugs Today	Thomson Reuters	Dip. JenaPharm	1,206
5 ¹⁴	No	Drugs	Adis Wolters Kluwer	/	4,188
6 ¹⁵	Sì	Contraception & Reproductive Health Care ^(c)	Informa Health care	Dip. JenaPharm	0,824
7 ¹⁶	Sì	Steroids	Elsevier	Dip. Mochida Pharmaceutical	2,588
8 ¹⁷	Sì	Contraception ^(b)	Elsevier	Dip. Bayer e JenaPharm	2,327
9 ¹⁸	Sì	Contraception & Reproductive Health Care ^(c)	Informa Health care	Dip. Bayer e Bio-Kinetic Clinical Applications, Inc.	0,824

(a) organo della European Menopause and Andropause Society (EMAS) ; (b) organo della Association of Reproductive Health Professionals and the Society of Family Planning ; (c) organo della European Society of Contraception and Reproductive Health; (d) Altri Impact Factor 2008, per confronto, sono: Plos Medicine 12.185; BMJ 12.827; The Lancet 28.409; NEJM 50.017.

banche dati. Tutti gli altri studi sono stati condotti da dipendenti di industrie farmaceutiche e per alcuni è dichiarato il finanziamento da parte di Bayer o sue consociate (**tabella 1**). Dei 6 abstract esaminati 5 sono stati pubblicati su riviste di società professionali con un impact factor piuttosto basso (l'unica non appartenente a società scientifiche ha comunque un basso impact factor). Il fatto che in 4 casi l'editore sia sempre Elsevier non dovrebbe stupirci in quanto il Gruppo Elsevier pubblica oltre 2.000 riviste, tra le quali The Lancet. Ciò peraltro non ha evitato a questo importante editore un piccolo incidente di percorso: recentemente⁸ in Australia è stato accusato di avere presentato come riviste in tutto e per tutto indipendenti, dotate di un Editorial Board e Peer Reviewed, nove riviste in realtà sponsorizzate da una compagnia farmaceutica.

Qualche domanda per concludere

Di fronte alle pressioni sempre più forti perché sia permesso all'industria farmaceutica di informare direttamente i cittadini sui propri prodotti⁹, ci si chiede quale sarebbe il vantaggio per la salute della comunità di una tale decisione, vista la qualità dei messaggi trasmessi al pubblico e ai medici nell'esempio qui analizzato.

Come è possibile garantire medici e cittadini sulla correttezza dell'informazione di fonte industriale?

Le agenzie regolatorie sapranno/vorranno/saranno messe in grado di svolgere il ruolo di garanti, in una situazione che ha visto finora tanta disparità di mezzi tra industria e istituzione pubblica? È possibile estendere le esperienze di informazione ai medici alternativa e indipendente, come, per esempio, quella degli informatori del farmaco dell'ASL di Bologna¹⁰? Come regolamentare e rendere noti i finanziamenti delle Società Scientifiche (dei loro congressi e dei loro *opinion leaders*) da parte dell'industria?

Per i giornalisti è sicuramente difficile sia orientarsi tra le molteplici fonti di informazione sia verificarne la correttezza.

za. Il codice deontologico dei giornalisti è lo strumento adeguato (e applicabile) perché essi possano svolgere il loro ruolo senza essere manipolati?

Si ringrazia la dott.ssa Rosa Revellino, dell'Ufficio Stampa dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della Provincia di Torino, per la preziosa collaborazione nella ricerca e trascrizione dei testi audio e dei dati di ascolto.

Bibliografia

- Norris P et al. WHO/EDM/PAR/2004.3. Drug Promotion Database URL: <http://www.drugpromo.info/> (accesso del 03.06.2010).
- Liberati A, Magrini N. BMJ 2003; 326: 1156-7.
- Comunicazione personale - SIPRA.
- Italia: istruzioni per l'uso. www.radio.rai.it/ (accesso del 16.05.2010).
- Informazione sui farmaci 2009; 4: 86-7.
- Dialogo sui farmaci 2009; 6: 282-3.
- Klaira®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- Moynihan R. BMJ 2009; 338:b1914.
- The promotion of drugs to consumers. www.haiweb.org/02_focus_d2_1.htm (accesso del 16.05.2010).
- Eziopatogenesi, Terapia e Prevenzione del conflitto d'interessi tra medici e industria. www.csiunibo.org/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=99&Itemid=68 (accesso del 16.05.2010).
- Dusterberg B, Nishino Y. Maturitas 1982; 4: 315-24.
- Palomba-Kinne E et al. Contraception 2009; 79: 282-9.
- Oettel M et al. Drugs Today 1999; 35 (C): 3-12.
- Foster RH, Wilde MI. Dienogest. Drugs 1998; 56: 825-33.
- Oettel M et al. Eur J Cont Rep Health Care 1999; 4: 2-13.
- Sasagawa S et al. Steroids 2008; 73: 222-31.
- Ahrendt HJ et al. Contraception 2009; 80: 436-44.
- Zeun S et al. Eur J Con Rep Health Care 2009; 14: 221- 32.