

MEDWATCHER SYMPOSIUM

Valutazione distorta dei farmaci: una soffiata

Molti membri dell'ISDB hanno partecipato ad un simposio, organizzato nel giugno del 2008 da Medwatcher Japan, intitolato "Valutazione distorta dei farmaci: una soffiata sul potente complesso governativo-industriale-accademico".



Peter Lurie (di Public Citizen), Christophe Kopp (di Prescrire) e Masumi Minaguchi (di Medwatcher) hanno parlato di conflitto d'interesse negli USA, nell'UE e in Giappone. Gli estratti ed i testi integrali delle loro presentazioni si possono scaricare da <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=615>.

Medwatcher Japan (Yakugai Ombuds-person; "Yakugai" significa "disastro indotto da farmaci") è un'organizzazione non-profit creata nel 1997 per il monitoraggio e la prevenzione dei disastri indotti da farmaci. L'organizzazione è composta da 20 membri che prendono decisioni e realizzano attività.

I membri attuali sono 6 farmacisti, 6 avvocati (uno dei quali insegna legge all'università), 3 medici, 2 rappresentanti dei consumatori, 1 vittima del talidomide e 1 professore di sociologia. Tutti i membri di Medwatcher Japan hanno un altro lavoro ed offrono i loro servizi in regime gratuito di volontariato. La sede si trova a Shinjuku (Tokyo).

Chiunque sostenga le attività di Medwatcher Japan nel prevenire disastri indotti da farmaci può associarsi ad un gruppo collegato pagando una quota annuale di 5.000 yen. Vi sono attualmente circa 400 soci. I membri dei gruppi collegati partecipano con Medwatcher Japan alle inchieste nazionali e sono anche coinvolti individualmente in attività e programmi formativi ed informativi.

Medwatcher Japan è finanziato anche mediante donazioni. I contributi provengono da una fondazione creata dai gruppi collegati e da avvocati del foro di Tokyo. Non si accettano, ovviamente, contributi da compagnie farmaceutiche o produttori di dispositivi medici.

Le attività principali di Medwatcher Japan consistono nel presentare appelli, richieste pubbliche e commenti ad agenzie governative e compagnie farmaceutiche. Le altre attività includono:

- Inchieste nazionali.
- Presentazioni a comitati dei ministeri della salute, del lavoro e del welfare e a comitati su alimentazione, salute e benessere.
- Attività di pressione.
- Denunce in base alla legislazione sulla libertà d'informazione.
- Organizzazione di simposi.

Medwatcher Japan si occupa di questioni riguardanti singoli farmaci e di regolamenti farmaceutici. Coopera anche strettamente con due membri dell'ISDB: "The Informed Prescriber" e l'ONG giapponese dell'Istituto di Farmacovigilanza "Kusuri-no-Check". Il più grande successo di Medwatcher Japan è stato l'approvazione o la revisione dei regolamenti. Per esempio, quando il Parlamento stava modificando la legislazione per creare l'Agenzia per i Farmaci e i Dispositivi Medici (PMDA), che sovrintende le politiche di valutazione e sicurezza dei farmaci, Medwatcher Japan, in collaborazione con le vittime di incidenti da farmaci, è riuscita a far pressione sul governo per la revisione di questa legge. Ciò ha comportato la creazione di una divisione sugli sviluppi industriali separata dalla PMDA ed il permesso per le vittime di incidenti da farmaci di partecipare al consiglio direttivo della PMDA.

I membri includono operatori sanitari, ma anche avvocati, vittime di incidenti da farmaci e rappresentanti dei cittadini. Le attività sono indirizzate non solo alla valutazione dei farmaci, ma anche a campagne di pressione nei confronti del governo e delle compagnie farmaceutiche. Inoltre, Medwatcher Japan cerca di far collaborare i gruppi per i diritti delle vittime di incidenti da farmaci, gli esperti in legislazione ed i ricercatori.

Per maggiore informazione: www.yakugai.gr.jp

Traduzione a cura di Adriano Cattaneo, Epidemiologo, Burlo Garofolo, Trieste



PETER LURIE (PUBLIC CITIZEN)

Conflitti di interesse in Medicina

Presentazione prima della 10^a Conferenza Medwatcher, Tokyo 8 giugno 2008

I. Varietà di conflitti di interesse

a. Ricerca

I conflitti di interesse nell'ambito della ricerca medica sono molto comuni. In un recente studio (con una percentuale di risposta dell'88%) è stato chiesto ai coordinatori della ricerca di ogni scuola medica degli U.S.A. se avessero trovato accettabili determinati contratti. Il 62% pensava che fosse accettabile avere un contratto e lasciare allo sponsor la possibilità di modificare il disegno dello studio. Il 24% avrebbe permesso agli sponsor di includere le loro analisi statistiche, il 50% avrebbe concesso allo sponsor di scrivere la prima bozza della pubblicazione e l'80% avrebbe permesso allo sponsor di avere il possesso dei dati. Solo l'1% avrebbe permesso allo sponsor di impedire la pubblicazione (1). Abbiamo identificato molti esempi di bias nei dati riportati nelle pubblicazioni delle riviste mediche, di cui devo nominarne almeno due. Un articolo sull'alosetron (Lotronex^o), uno screditato farmaco per la cura del colon irritabile, ha usato una varietà di tecniche grafiche dando importanza ai cambiamenti relativi (e non assoluti) sull'outcome e non mostra i grafici completi per sopravvalutare l'efficacia del farmaco (2). In un altro, la pericolosità del salmeterolo (Advair^o) veniva attenuata aggiungendo dati da un periodo di follow-up ufficioso in violazione del protocollo originale (3).

Considerare la rivelazione del conflitto di interesse come la panacea pone dei problemi, visto che la rivelazione non è comune. In una recente metanalisi di trials clinici, pubblicati tra il 1999 e il 2005, il 37% non ha rivelato conflitti di interessi (4). In un altro suggestivo esempio, un articolo di Neuropsicofarmacologia di revisione di un dispositivo per la stimolazione del nervo vago scritto da nove autori, uno di questi lavorava per l'industria produttrice. I restanti otto non hanno rivelato alcun conflitto di interesse mentre erano tutti consulenti della società. Il primo autore era l'editore della rivista, e quindi era in grado di sapere che le norme editoriali richiedevano una rivelazione di questi conflitti; fu costretto a dare le dimissioni (5). La dichiarazione come approccio al conflitto di interesse può avere un significato importante e può essere realmente efficace in alcune circostanze. In un trial controllato, alcuni membri della British Medical Association, ricevettero lo stesso identico articolo da revisionare, ma furono randomizzati per ricevere o meno le dichiarazioni sul conflitto di interesse (6). Quelli che ricevettero le dichiarazioni valutarono l'articolo con un più basso livello di significatività statistica rispetto a importanza, rilevanza, validità e credibilità nei confronti di quelli che non avevano ricevuto le dichiarazioni.

b. Pratica clinica

Il conflitto di interesse che coinvolge i medici nella pratica clinica è comune. Uno studio dell'*U.S. physicians* (7) (con percentuale di risposta del 58%) ha mostrato le seguenti prevalenze di rapporti con l'industria farmaceutica negli anni precedenti: campioni di farmaci (78%), cibo (83%), biglietti per eventi sportivi e culturali (7%), meeting (35%), accordi di consulenza (18%), conferenze pubbliche (16%). La prevalenza di ogni tipo di rapporto era del 94%. L'*American College of Physicians* suggerisce il seguente come uno dei criteri per decidere se accettare un regalo dalle industrie

farmaceutiche: “Che cosa potrebbero pensare i miei pazienti di questo accordo? Che cosa potrebbe pensare l’opinione pubblica? Come potrei sentirmi se questo accordo fosse pubblicizzato dai media?” (8) Rendere pubblici questi pagamenti è un modo per mettere alla prova questa domanda. Abbiamo condotto uno studio sulla dichiarazione dei pagamenti da parte delle case farmaceutiche ai medici del Vermont e del Minnesota (9), i primi stati che hanno reso pubblici questi pagamenti; sebbene significativamente sottostimati, una larga parte di regali sono stati dichiarati: 1.01 milioni di dollari in Vermont in due anni e 22.4 milioni di dollari in Minnesota in tre anni. Riguardo le somme pagate, la parte predominante era destinata alla formazione, con la maggiore quantità di spesa sostenuta per i relatori. Rimangono significative le carenze di segnalazione in questi due stati. Si notano alti tassi di sottodichiarazione, con alcune compagnie che dichiarano milioni di dollari un anno, ma niente il successivo. Le dichiarazioni non sono standardizzate, e vi sono sovrapposizioni tra medici e regali, limitando la possibilità di analizzare adeguatamente i dati. Le richieste di esenzioni di segnalazione sono comuni (ad esempio, per i campioni e per gli studi per la ricerca) e l’accesso pubblico dei dati è limitato. In Vermont, siamo stati costretti a intentare una causa per avere accesso ai dati e ad andare personalmente a Minneapolis per ottenere i dati del Minnesota.

c. Formazione

Abbiamo usato i dati pubblicati nella rivista dell’*Industry Medical Marketing and Media* che descriveva le compagnie conosciute come *Medical Education and Services Suppliers* (MESSs) (10). La rivista identificava 123 MESSs di cui 80, cioè il 65%, hanno risposto all’indagine; solo 42 di queste (53% dei rispondenti e 34 % del totale) hanno fornito i dati finanziari. Queste compagnie hanno dichiarato 643 milioni di dollari di entrate nel 1999, includendo 115 milioni per organizzare grandi meeting, 114 milioni per simposi medici e 60 milioni in pubblicazioni relative a queste attività. Il 76% dei clienti delle MESS erano case farmaceutiche. Questi dati mettono in evidenza il livello al quale può essere portata la formazione in medicina dagli interessi corporativi dell’Industria.

d. Comitati pubblici

Con questo esempio vorrei mettere in evidenza il modo con cui abbiamo concettualizzato il conflitto d’interesse e il metodo analitico che abbiamo applicato al problema. Abbiamo cercato di andare oltre la semplice descrizione della prevalenza del conflitto d’interesse, che è la cosa più frequente che viene eseguita nelle ricerche in questo campo, per investigare la relazione tra il conflitto e il comportamento attuale.

Nel 1997 il *Food and Drug Administration Modernization Act* richiese ai membri del comitato della *Food and Drug Administration (FDA)* una più estensiva dichiarazione pubblica di eventuale conflitto di interesse. Nel settembre del 2001, ci rendemmo conto che la FDA non si era conformata alla regola e minacciammo di adire per le vie legali. Come conseguenza, nel gennaio del 2002, la FDA stabilì delle linee guida che richiedevano dichiarazioni più dettagliate. Nel marzo del 2007, la FDA rese disponibili nuove linee guida che hanno un approccio che va al di là della semplice dichiarazione. Ciò ha portato a ricusare membri con conflitti totali che eccedono i 50.000 \$ (senza tener conto dei congressi con conflitti), mentre quelli con meno di 50.000 \$ possono partecipare alle riunioni, ma non votare. Nell’autunno del 2007, il Congresso ha approvato un decreto col quale si esige un 5% di riduzione annuale di prevalenza di conflitto d’interesse nei comitati.

Questa breve storia chiarisce il motivo dei frequenti clamori sulla difficoltà a reperire un adeguato numero di esperti senza conflitto che possano far parte di comitati di esperti (o di revisori di riviste). Come ha scritto *Lancet* recentemente: “*I difensori della politica dell’FDA dicono che è difficile trovare esperti senza conflitti di interesse. Ma è difficile credere che in un paese con 125 scuole di*

medicina—senza considerare il pool di esperti internazionali dei comitati pubblici—la FDA non possa trovare esperti che non abbiano legami finanziari con compagnie i cui prodotti sono sottoposti a verifica.” (11)

Lo studio che mi accingo a descrivere (12) fu condotto nel periodo di tempo tra le due bozze di linee guida dell’FDA. Esaminava la frequenza di conflitti dichiarati agli incontri del comitato scientifico sui farmaci della FDA tra il 2001 e il 2004. Lo studio ha mostrato che i conflitti erano comuni: almeno un componente aveva conflitti nel 73% delle riunioni e, complessivamente, il 28% dei membri aveva un conflitto. Da sottolineare che non c’era differenza nella frequenza di dichiarazione di conflitti prima e dopo il documento del 2002, sicché la più pressante richiesta di dichiarazione non ha avuto nessuna apparente conseguenza sulla frequenza dei conflitti dichiarati, se non nei dettagli con cui il conflitto veniva dichiarato. La percentuale di riconsultazione fu solo dell’1%, per cui molti membri lavorarono e votarono a dispetto del loro conflitto d’interesse. In questo studio noi abbiamo anche cercato di trovare un’associazione tra variabili predittive (il conflitto di interesse finanziario) e un risultato concreto (in questo caso, il voto dei membri del comitato). Abbiamo affrontato la questione in sei modi diversi, divisi in 2 categorie. Le ultime due analisi, *Mantel-Haenszel* e *Monte Carlo*, studiano queste relazioni dalla prospettiva dell’individuo. La premessa che sta alla base è che un individuo che ha ricevuto fondi da un’industria, può votare in un determinato modo in conseguenza di ciò. Le analisi del *conflitto indice* (quelle con la compagnia che produceva il farmaco sottoposto a discussione durante la riunione) furono limitate a causa del campione di piccole dimensioni. Nell’analisi di *Mantel-Haenszel*, abbiamo trovato una relazione positiva tra il votare a favore del farmaco e l’aver un qualsiasi conflitto (con l’industria produttrice o una sua concorrente) e, a volte paradossalmente, un conflitto con un concorrente. La simulazione di *Monte Carlo* ha trovato una relazione solo con conflitti con concorrenti. Le prime 4 analisi hanno avuto un approccio differente; invece di una prospettiva individuale, esse considerano una prospettiva di gruppo. In altre parole: “I conflitti hanno un impatto sul voto complessivo del comitato?” Nella prima (*outcome continuo*), abbiamo valutato se c’era una relazione tra la frazione di coloro che votavano a favore del farmaco indice e la frazione di coloro che avevano conflitti nelle tre categorie. Nella seconda (*outcome dicotomico*), abbiamo cercato di indagare la possibilità di modalità di voto non lineare - quando i membri di un comitato realizzano che vi è un crescente consenso in favore di un particolare punto di vista cominciano a indirizzarsi verso quel punto di vista. In questo scenario, il comportamento durante la votazione sarebbe stato maggiormente influenzato da un conflitto quando il voto era vicino al 50 a 50, per cui abbiamo utilizzato una variabile di outcome dicotomica, a seconda se il voto era a favore/contro il farmaco indice. (Nei fatti molti comitati raggiunsero l’unanimità o la quasi unanimità, usualmente in favore dell’approvazione del farmaco). Nessuna di questa analisi ha mostrato un risultato statisticamente significativo.

Abbiamo poi valutato se l’esclusione o meno di membri del comitato con vari conflitti avrebbe portato a un voto meno favorevole per il farmaco considerato. In tutti i casi abbiamo trovato che questa ipotesi era vera: nel 64% di riunioni con un conflitto indice, nel 77% di riunioni con un conflitto per un concorrente e nel 72% di riunioni per qualsiasi tipo di conflitto, il voto diventava meno favorevole nei confronti del farmaco. Infine, abbiamo valutato se escludendo o meno membri con conflitti di interesse sarebbe cambiato il voto complessivo della riunione. Indipendentemente dal tipo di conflitto non abbiamo trovato questa evenienza.

Vorrei puntualizzare, comunque, che c’è stato almeno un caso in cui l’esclusione [di membri con conflitti] avrebbe portato a un voto diverso (13,14). Alla riunione del comitato sui Cox-2 inibitori nel 2005, e quindi al di fuori del periodo del nostro studio, il comitato esaminò il Vioxx, che era già stato ritirato dal commercio, e altri due Cox-2, Celebrex e Bextra, e votò a favore di tutti e tre i farmaci. Comunque, il 93% dei membri che avevano rapporti di consulenza con l’industria votò a favore, contro il 56% di quelli che non ne avevano. Se i membri con conflitto fossero stati esclusi il Vioxx non avrebbe avuto la raccomandazione per rientrare in commercio (la FDA in ogni caso non permise il

ritorno) e il Bextra non avrebbe avuto la raccomandazione di continuare la vendita (dopo fu rimosso dal mercato nonostante il parere del comitato di esperti).

II. Conflitti di interesse finanziari vs intellettuali

Frequentemente si sente affermare che ci sono conflitti di interesse sia finanziari che intellettuali; in qualche modo questo argomento viene portato avanti quale evidenza per minimizzare l'importanza del conflitto finanziario. Nonostante i conflitti intellettuali siano importanti, essi possono essere distinti facilmente da quelli finanziari. I conflitti di interesse finanziari sono estrinseci all'impegno scientifico, mentre il conflitto intellettuale è il vero modo con cui la scienza si fa strada. I conflitti finanziari possono presentarsi a vari livelli – alcuni li hanno, altri no – e possono essere quantificati, mentre i conflitti intellettuali sono ubiquitari e non suscettibili di quantificazione allo stesso modo. Inoltre, in un contesto quale un comitato di esperti, per esempio, non è facile che l'informazione su un conflitto di interesse finanziario possa emergere con naturalezza, mentre è più facile per uno di tipo intellettuale. Ci sono metodi relativamente semplici per alleggerire i conflitti finanziari, mentre è pressochè impossibile per quelli intellettuali. Alla fine, il nostro sistema legale ha riconosciuto la distinzione tra i due.

III. Modalità per affrontare il conflitto d'interesse

Ci sono tre opzioni generali per affrontare il conflitto di interesse: restrizioni legali, restrizioni nelle politiche o la dichiarazione. Una formula alternativa, che in un certo qual modo si sovrappone, può essere proibire, gestire o dichiarare il conflitto d'interesse. Il vantaggio delle restrizioni legali è che tendono ad essere chiare e possono essere veramente efficaci in quanto possono eliminare interamente il conflitto. In alcune circostanze saranno particolarmente costo-efficaci. Comunque, la moderna tendenza sul conflitto d'interesse sembra propendere decisamente verso la dichiarazione, a volte come unico rimedio,. Sebbene la dichiarazione abbia un suo ruolo (e può essere la sola scelta in alcune circostanze), se usata da sola può equivalere a sottrarsi alle proprie responsabilità. In effetti, la dichiarazione trasferisce la responsabilità all'utente dell'informazione, che poi si pensa debba comprendere cosa significa per un autore, membro di un comitato o un clinico, avere una quota di capitale di 50.000\$ in alcune compagnie farmaceutiche.

Dunque la domanda si pone in questi termini: “Qual è il corretto assortimento dei tre rimedi in una particolare circostanza?”

Proverò a rivisitare ciascuna della quattro categorie che ho descritto per mostrare come ho approcciato ogni aspetto.

Rispetto al pagamento delle ricerche ai medici, sarei d'accordo che restrizioni legali in questo campo non siano opportune e non sarebbero certamente fattibili. Una restrizione nelle politiche, già proposta nel lontano 1970 dal Senatore degli U.S.A. Gaylord Nelson, è di prendere tutte le somme che sarebbero destinate alla ricerca, metterle in un unico fondo, e nominare un gruppo di ricercatori che lavorano per condurre, analizzare e riportare i risultati in maniera completamente imparziale. Politicamente, questa idea non sembra in questo momento avere molta presa. Piuttosto oggi abbiamo dichiarazioni in alcune riviste, qualche volta, e a qualche presentazione scientifica, talvolta.

Consideriamo, poi, i pagamenti ai medici non per ricerche. (La stessa questione applicata alle MESSs, per cui non sarà trattata separatamente). Qui la restrizione legale ha limitato la fattibilità politica, sebbene vorrei far notare che attualmente in Minnesota esiste un divieto di qualsiasi dono di valore superiore ai 50\$ per i medici. Stiamo cominciando a vedere un piccolo numero di università e istituzioni sanitarie che stanno adottando varie politiche restrittive, quali la proibizione di regali o la limitazione degli accessi dei rappresentanti delle industrie nelle cliniche. Ci sono attualmente progetti

di legge nella Camera e nel Senato degli U.S.A. per creare un database nazionale dei pagamenti delle compagnie ai medici.

Riguardo al comitato di esperti della FDA, è da sottolineare che si è passati dalla dichiarazione alla regolamentazione, dopo i problemi avuti con l'approccio precedente. L'FDA inizialmente aveva una politica che si basava sulla dichiarazione come caposaldo, ma così si sono avute solo poche ricusazioni dagli incontri. Adesso il Congresso si è messo al passo e ha richiesto una diminuzione progressiva di anno in anno dei conflitti di interesse.

In ultima analisi, il particolare intreccio di approcci da adottare dipende molto dal tipo di conflitto del quale ci si sta occupando.

IV. Conclusioni

- Vi sono attualmente poche ricerche che mettono in relazione i conflitti con outcomes di interesse; questo comitato potrebbe giocare un utile ruolo nel delineare come potrebbero essere condotte ricerche di questo tipo in futuro
- I conflitti di natura finanziaria sono particolarmente preoccupanti e meritano un'attenzione speciale; l'esistenza di conflitti intellettuali non dovrebbe essere utilizzata per eludere il problema più rilevante che è quello degli interessi finanziari
- In generale, comitati/revisori con bassi livelli o con nessun conflitto potrebbero essere assemblati se viene fatto un sufficiente sforzo
- La dichiarazione, quando è fattibile e legale, non è un surrogato per la prevenzione dei conflitti.

Traduzione a cura di Sergio Conti Nibali, pediatra di famiglia, Messina

1- Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *New England Journal of Medicine* 2005;352:2160-2.

2- Barbehenn E, Lurie P, Wolfe SM. Alosetron for irritable bowel syndrome (letter). *The Lancet*. 2000;356:2009-10.

3- Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study (letter). *The Lancet* 2005;366:1261-2.

4- Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PloS Medicine* 2007;4:e184.

5- Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2006;31:1345-55.

6- Schroter S, Morris J, Chaudhry S, Smith R, Barratt H. Does the type of competing interest statement affect readers' perceptions of the credibility of research? Randomised trial. *British Medical Journal*. 2004;328:742-743.

7- Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, Miller LG, Cleary PD, Blumenthal D. A national survey of physician-industry relationships. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1742-50.

8- Coyle SL; Ethics and Human Rights Committee, of Internal Medicine. Physician-industry relations. Part 1: individual physicians. *Annals of Internal Medicine* 2002;136:396-402.

- 9- Ross J, Lackner J, Lurie P, Gross C, Wolfe SM, Krumholz H. Pharmaceutical company payments to physicians: early experiences with disclosure laws in Vermont and Minnesota. *Journal of the American Medical Association*. 2007;297:1216-23.
- 10- Ross J, Lurie P, Wolfe SM. Medical Education Services Suppliers: A Threat to Physician Education. Public Citizen's Health Research Group, July 19, 2000. Available at: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7142>.
- 11- Anon. No place for conflict of interest. *The Lancet*. 2005;365:1664.
- 12- Lurie P, Almeida C, Stine N, Stine A, Wolfe SM. Financial conflict of interest disclosure and voting patterns at Food and Drug Administration drug advisory committee meetings. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295:1921-8.
- 13- Harris G, Berenson A. 10 voters on panel backing pain pills had industry ties. *The New York Times*. Feb. 25, 2005.
- 14- Steinbrook R. Financial conflicts of interest and the Food and Drug Administration's advisory committees. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353:2.



CHRISTOPHE KOPP (PRESCRIRE)

I conflitti di interesse degli esperti e delle istituzioni in Europa: impatto sulla salute pubblica

Presentazione prima della 10^a Conferenza Medwatcher, Tokyo, 8 giugno 2008

1- La gestione dei conflitti di interesse da parte delle autorità sanitarie europee

I farmaci vengono considerati in Europa come meri beni di consumo: infatti è la Commissione Europea e la sua Direzione Generale dell'Impresa e dell'Industria che guidano la regolamentazione sui farmaci e l'EMA.

Noi ci saremmo invece aspettati che a interessarsi dei farmaci fosse la direzione Generale della Salute e dei Consumatori (Health and Consumers Directorate).

La libertà di informazione in Europa è garantita da un regolamento che assicura accesso ai documenti pubblici di tutte le istituzioni, compresa l'EMA (3).

Per i conflitti di interesse può anche essere utilizzato il regolamento Europeo 726/2004 sui farmaci (4). Se le autorità rifiutano di dare libero accesso alle informazioni chiave è possibile appellarsi al Difensore Civico e infine, se necessario, alla Corte di Giustizia Europea.

Vedremo qui di seguito che la rivista Prescrire usa tutte queste possibilità per ottenere l'applicazione delle regole di trasparenza e per smascherare i possibili conflitti di interesse degli esperti.

⇒ I conflitti di interesse iniziano quando le leggi sui farmaci vengono proposte dalla Commissione Europea

Esiste il ragionevole sospetto che la proposta di nuove normative sui farmaci sia influenzata da gruppi di esperti strettamente legati all'industria del farmaco.

- E' dimostrato che un gruppo di esperti, il CBAG (Competitiveness in Biotechnology Advisory Group with Industry and Academia) domina le proposte dell'Unione europea nel suo campo.

Questo gruppo di esperti comprende 20 rappresentanti dell'industria e 6 professori universitari, ma nessun rappresentante dei gruppi di difesa della salute pubblica, indipendenti dall'industria farmaceutica (5).

- Un altro esempio è il modo in cui la Commissione Europea ha costruito legami di interesse comune con le associazioni di pazienti in modo da poter sostenere di lavorare per il benessere dei pazienti stessi. In effetti, la Direzione Generale delle Imprese della Commissione Europea ha scelto l'European Patients' Forum (EPF) come principale rappresentante dei pazienti, ma questo forum viene pesantemente sponsorizzato da Big Pharma. (6).

Questo dimostra la necessità di rendere obbligatorie le regole sulla dichiarazione della presenza di finanziamenti, cosa che non avviene oggi.

- Il modo in cui una legge chiave sui prodotti chimici è stata proposta ha rivelato un chiaro caso di abuso da parte delle lobby industriali. La commissione Europea ha dato inizio nel 2001 ad un Regolamento sul controllo dei prodotti chimici (REACH). Lo scopo era di aumentare il controllo sui prodotti chimici fabbricati o importati in Europa, ma le forti lobby dell'industria sia statunitensi che europee sono riuscite a indebolire la proposta di regolamento che inizialmente era molto più rispettosa della salute pubblica (7).

In breve la Commissione dell'UE, che propone le leggi sui farmaci in Europa non ha garantito la trasparenza e la responsabilità degli esperti (8).

⇒ **L'Agenzia Europea dei Medicinali non gestisce i conflitti di interesse**

L'EMA in Europa è responsabile di una mole sempre crescente di regolamenti sui farmaci. Gli esperti coinvolti nella valutazione dei farmaci provengono dai 26 stati membri.

L'EMA ha creato le proprie regole sui conflitti di interesse, basandosi su di una legge vincolante, il regolamento UE 726/2004. Questo prevede un certo grado di trasparenza sui conflitti di interesse che sono a disposizione del pubblico, ma solo su richiesta, come si recita all'articolo 63: *“ I membri del consiglio di amministrazione, i membri dei comitati, i relatori e gli esperti non avranno con l'industria farmaceutica interessi economici o di altro tipo che possano pregiudicare la propria imparzialità. Essi si impegneranno ad agire nel pubblico interesse ed in modo indipendente e presenteranno una dichiarazione annuale dei propri interessi finanziari.*

Tutti gli interessi indiretti che potrebbero essere correlati all'industria dovranno essere iscritti in un registro tenuto dall'Agenzia e, su richiesta, reso accessibile al pubblico presso gli uffici dell'Agenzia. (...) I membri del Consiglio di amministrazione, i membri dei comitati, i relatori e gli esperti che partecipano agli incontri e ai gruppi di lavoro dell'Agenzia, dichiareranno, ad ogni incontro, ogni specifico interesse che potrebbe essere considerato pregiudizievole alla propria indipendenza di giudizio rispetto agli argomenti in agenda. Queste dichiarazioni saranno rese disponibili al pubblico” (4)

- la mancata gestione dei conflitti di interesse in modo trasparente ed efficace inizia con il consiglio di amministrazione dell'Agenzia europea dei Medicinali. Questo consiglio di amministrazione include due rappresentanti dei pazienti, appartenenti a gruppi sponsorizzati dall'industria farmaceutica.

Il primo rappresentante appartiene al gruppo Alzheimer Europe, un gruppo con il 24% dei fondi del 2006 provenienti da GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck Sharp & Dohme, Novartis e Pfizer. Il secondo appartiene alla Federazione Europea delle Associazioni Neurologiche, in parte fondato dalla Merck Serono (9).

- La nostra esperienza dimostra che quando si tratta di approvazione alla commercializzazione ed alla farmacovigilanza, i conflitti di interesse degli esperti che partecipano alle commissioni sono ben poco controllati. I conflitti di interesse sono divulgati appena una volta all'anno, il che è ben poca trasparenza !

L'EMA dichiara che: *“(…) all'inizio di ogni incontro viene dichiarato ogni potenziale conflitto di interesse riguardo ad ogni particolare argomento che verrà discusso dai Gruppi di Lavoro sulla farmacovigilanza.” (10)*, ma il pubblico non può controllare questo procedimento. Noi non siamo in grado di controllare se le norme vincolanti sul conflitto di interesse che ho citato prima, vengono applicate correttamente.

Noi non possiamo controllare come i conflitti di interesse vengono gestiti in ogni singolo incontro. Noi non possiamo vedere se agli esperti con “conflitti” venga impedito l'ingresso quando vengono discussi argomenti in cui essi hanno conflitti di interesse.

- Talvolta quando i redattori di Prescrire sospettano che la valutazione di un farmaco sia falsata richiedono informazioni sulla presenza di conflitti di interesse degli esperti. L'Erlotinib è stato un caso del genere (11). L'Erlotinib è un farmaco me-too del gefitinib, con gravi effetti collaterali come rash cutanei, reazioni cardiovascolari e polmonite interstiziale.

Nel luglio 2006 l'EMA ha respinto la domanda per l'indicazione dell'Erlotinib nelle metastasi da carcinoma prostatico. Il comitato per le autorizzazioni ritenne che gli effetti collaterali per questa indicazione fossero superiori alla sua limitata efficacia. La società produttrice, la Roche, non ne fu felice e fece ricorso.

Allora l'EMA convocò un incontro speciale con altri esperti. Il nuovo gruppo di esperti emise parere positivo ed il farmaco fu alla fine approvato per questa indicazione.

In realtà erano stati presentati gli stessi dati clinici, a parte un'analisi retrospettiva per sottogruppi, con un basso livello di prova a favore del prodotto.

Prescrivere chiese la dichiarazione dei conflitti di interesse degli esperti e scoprimmo che 3 dei 4 esperti avevano legami significativi con la Roche. Questo prova che non è sufficiente dichiarare la presenza di conflitti di interesse per evitare la valutazione distorta di un farmaco.

In breve l' EMEA non applica interamente le disposizioni vincolanti sul conflitto di interessi presenti del Regolamento UE e non riesce ad impedire una valutazione distorta.

⇒ **Le agenzie dei farmaci degli stati membri dell' UE non sono meglio dell' EMEA quanto a gestione dei conflitti di interesse**

I conflitti di interesse degli esperti che lavorano negli stati membri dell' UE sono regolati dalla direttiva EU 2004 che specifica all'articolo 126b *“ allo scopo di garantire indipendenza e trasparenza, gli Stati membri dovranno assicurare che i membri del personale dell'autorità competente per la concessione di autorizzazioni, i relatori e gli esperti interessati all'autorizzazione e alla sorveglianza dei farmaci non abbiano con l'industria farmaceutica interessi finanziari o di altro genere che possano influire sulla propria imparzialità. Questi soggetti produrranno una dichiarazione annuale dei propri interessi finanziari. In aggiunta gli Stati Membri assicureranno che l'autorità competente renda pubbliche le proprie regole di procedura e quelle delle proprie commissioni, l' agenda dei propri incontri, la registrazione delle proprie riunioni insieme alle decisioni prese, il dettaglio dei voti e la dichiarazione di voto, incluse le opinioni di minoranza (12).*

⇒ **La Francia non è abituata alla chiarezza e alla responsabilità**

All' Agenzia francese di regolamentazione del farmaco (Afssaps), i conflitti di interesse degli esperti vengono comunicati annualmente, ma con notevole ritardo: le comunicazioni del 2007 non sono state disponibili fino al 9 aprile 2008 (13).

L' Agenzia Francese usa due categorie di conflitto di interesse: minori e maggiori (14). Un interesse minore comprende una partecipazione fino a 5000 € in un'azienda farmaceutica che commercializza il farmaco che viene valutato, oppure la presenza di forti legami con la stessa azienda fino ai 3-5 anni precedenti.

Tuttavia non ci sono prove che tali conflitti di interessi minori proteggano gli esperti dall'essere influenzati, volenti o nolenti (15).

Ad esempio le relazioni sugli incontri di farmacovigilanza e di approvazione dei farmaci non permettono ai professionisti del settore sanitario e al pubblico di comprendere a colpo d'occhio come vengano gestiti i conflitti di interesse prima che inizino le riunioni. Talvolta si può trovare una vaga dichiarazione che cita *“ non è stato identificato alcun importante conflitto di interesse che impedisca la partecipazione a questa riunione “ (13).*

Nel 2006 il 24% dei conflitti di interesse coinvolgeva comunicazioni occasionali da parte di un esperto sostenuto da un'industria farmaceutica; il 20% dei casi coinvolgeva esperti che partecipavano a sperimentazioni cliniche (la maggior parte delle sperimentazioni in Francia sono finanziate dall'industria farmaceutica); l'8% delle dichiarazioni implicava legami finanziari stretti e prolungati con l'industria farmaceutica; il 12 % degli esperti omise di inviare la propria dichiarazione nei tempi dovuti (15).

Le dichiarazioni di conflitto di interesse vengono rese sulla parola d'onore. Non esiste un organismo indipendente per la verifica di queste dichiarazioni; non esiste alcuna punizione per gli esperti disonesti.

In Francia gli esperti vengono pagati circa 330 euro per la partecipazione ad un incontro di mezza giornata. Il fatto che le perizie per la regolamentazione siano un lavoro mal pagato e non sia riconosciuto dall'università come Pubblicazione o Ricerca compromette la qualità di queste perizie e porta alla fine al conflitto di interesse (14).

All' Autorità Nazionale Francese per la Salute (HAS), che fornisce le raccomandazioni sull'uso e sul rimborso delle tecnologie sanitarie, le dichiarazioni sui conflitti di interesse vengono fornite in un'enorme banca dati, spesso con molto ritardo e senza nessun collegamento con le commissioni relative. Questo di nuovo non permette ai professionisti della salute e al pubblico di comprendere come vengano gestiti i conflitti di interesse in un determinato incontro o in una determinata decisione (16).

Lo stesso si applica alle linee guida cliniche pubblicate da questa Autorità: i conflitti di interesse degli esperti che partecipano alla stesura delle linee guida non sono reperibili da nessuna parte.

Un passo avanti nella legislazione. Dovremmo essere felici di avere in Francia una nuova legge che obbliga i professori universitari e i medici coinvolti in problemi sanitari, a palesare i propri conflitti di interesse quando comunicano con il pubblico o con media (17).

L'attuazione di questa legge è stata rinviata e alla fine assicurata grazie alle pressioni di Formindep, organizzazione dedicata all'educazione indipendente ed all'integrità dei professionisti della salute (18). Sfortunatamente questa legge non viene applicata in maniera adeguata e molto ancora deve essere fatto a suo supporto.

Sappiamo peraltro che in altri paesi Europei la situazione non è migliore. La trasparenza sul conflitto di interesse così come è prevista dalle direttive europee non viene applicata in maniera corretta. Ad esempio in Spagna gli esperti con conflitti di interesse non vengono esclusi dalle decisioni riguardanti l'approvazione alla commercializzazione (19). Spesso in Spagna, come in altri paesi Europei, alti funzionari di organismi di regolamentazione provengono da Industrie farmaceutiche e vice versa.

In breve gli stati membri dell'UE non hanno applicato la legge Europea sul conflitto di interesse degli esperti coinvolti nella valutazione dei farmaci.

2- ICH: un chiaro caso di abuso di potere istituzionale

Adesso lasciamo la Francia e l'Europa e cerchiamo di dare un'occhiata al quadro globale. Talvolta i conflitti di interesse sono talmente giganteschi che nessuno sembra accorgersene.

Vorrei criticare un' istituzione a livello mondiale, una piccola ma potente organizzazione di membri di istituti di regolamentazione e di membri dell'industria, intendo l' ICH cioè l' "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use" (Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci per uso umano).

L'obbiettivo dell'ICH è quello di impostare le normative sull'efficacia, sicurezza e qualità dei farmaci e di evitare la duplicazione delle ricerche.

Effettivamente l'ICH favorisce una più veloce approvazione dei farmaci fin dal 1990 (20).

⇒ L'ICH non è in grado di servire l' interesse dei pazienti

L'ICH è un' associazione riservata di 14 membri, creata nel 1990 per armonizzare la normativa sui farmaci nei tre più grandi mercati : Stati Uniti, Europa e Giappone. I membri chiave dell'ICH, gli unici che votano, includono membri della FDA, dell' EMEA e del Ministero della Salute, Lavoro e Welfare Giapponese (MHLW).

L'ICH comprende delegati di aziende farmaceutiche con marchio registrato. In Europa la EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), negli Stati Uniti la PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.).

Membri aggiuntivi ma non votanti comprendono osservatori dell' Organizzazione mondiale della Sanità, dell'European Free Trade Association (EFTA), e del Canada. Gli Osservatori rappresentano paesi non ICH (20)

L'IFPMA (The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations) è stata, nelle loro stesse parole, “ strettamente cointeressata fin dall'inizio a fornire la segreteria dell'ICH” (21).

Non c'è nessun membro votante di agenzie del farmaco di paesi in via di sviluppo, o dell'industria dei generici, nessun rappresentante dei gruppi di difesa della salute pubblica, dei liberi professionisti o dei consumatori.

Da notare che le tre grosse agenzie regolatorie rappresentate nell'ICH sono sempre più finanziate dalle industrie farmaceutiche e dalle ditte produttrici di dispositivi medici, con parcelle pagate per esaminare le domande per la commercializzazione dei propri prodotti.

La percentuale di finanziamento dalle industrie varia dal 70% per la FDA e l'Agenzia Europea fino al 90% per l'agenzia Giapponese.

Questa dipendenza dal finanziamento delle industrie significa che il loro cliente principale è proprio l'industria farmaceutica e l'industria produttrice di dispositivi medici.

⇒ **L'ICH sforna una linea guida dopo l'altra, tutte fatte su misura per le necessità dell'Industria**

L'ICH ha creato numerose linee guida combacianti con le proprie superiori priorità. Queste sono legate all'efficacia, sicurezza e qualità dei farmaci ed hanno diretta influenza sul funzionamento quotidiano della regolamentazione sui farmaci in tutto il mondo.

Citerò alcuni esempi di farmacovigilanza che si trovano in Europa, ma con analogo rilevanza anche in Giappone e negli USA:

- Una legge chiave dell'Unione Europea stabilisce che le linee guida sulla farmacovigilanza devono tener conto del “lavoro di normalizzazione internazionale effettuato nel campo della farmacovigilanza” (12)

- dal 1990 molte raccomandazioni dell'ICH sulla farmacovigilanza sono state adottate dall'EMA e dalla sua Commissione sui Medicinali per Uso umano (CHMP).

Benché non siano legalmente vincolanti in Europa, queste linee guida esercitano un'elevata influenza sull'organizzazione della farmacovigilanza, sul contenuto dello PSURs (Aggiornamento Periodico sulla Sicurezza), sulla condivisione e l'analisi dei dati, sulla terminologia e la descrizione degli effetti collaterali (22,23,24).

- L'ICH fornisce raccomandazioni alla Commissione Europea e all'EMA per gestire la banca dati che registra le reazioni avverse sospette dei farmaci per l'intera Unione Europea (Eudravigilance). Non stupisce che questo database sia una scatola nera completamente chiusa agli occhi del pubblico.

- Nel 2006 l'ICH ha adottato un documento di concetto sullo “ Sviluppo dei rapporti di aggiornamento sulla sicurezza (DSURs). Questo aveva lo scopo di aiutare le industrie farmaceutiche ad essere in comunicazione con i membri delle agenzie di regolamentazione per quanto riguardava il profilo di sicurezza dei propri prodotti prima che questi venissero approvati (25).

In breve, l'ICH è gestito dalle aziende farmaceutiche produttrici di specialità e non è strutturalmente in grado di essere utile all'interesse dei pazienti. Il suo scopo è portare sul mercato i farmaci il più velocemente possibile, in più paesi del mondo possibile. Le linee guida dell'ICH hanno spostato gli standard normativi verso il basso e diminuito i requisiti di sicurezza (26).

Con questa organizzazione dobbiamo andare oltre la realtà del conflitto di interesse e parlare di abuso istituzionale del potere.

Proposta per far le cose giuste e per ripristinare la fiducia nelle autorità di regolamentazione del farmaco

I problemi sollevati dal conflitto di interesse degli esperti dovrebbero essere affrontati a livello locale e internazionale (27). Farò alcune proposte che potrebbero richiedere, per essere

maggiormente efficaci, campagne articolate con organizzazioni con lo stesso ideale come Medwatcher o Public Citizen.

1-In Europa

I conflitti di interesse degli esperti consulenti dei legislatori sulla regolamentazione del farmaco dovrebbero essere divulgati e controllati. La Commissione UE e la sua Direzione Generale delle Imprese dovrebbero assicurare la trasparenza del processo attraverso il quale accedono alle perizie per stilare nuove leggi sui farmaci e sui dispositivi medici.

La commissione dovrebbe:

- dichiarare chi sono i membri dei gruppi di esperti;
- assicurare la piena trasparenza intorno al lancio di nuovi gruppi di esperti;
- assicurare un procedimento aperto ed equo di selezione e di impiego degli esperti;
- garantire forti salvaguardie contro l'accesso privilegiato e la composizione squilibrata di questi gruppi;
- eliminare i gruppi di esperti controllati dall'industria

La Commissione dell'UE e l'EMA dovrebbero riconsiderare il proprio rapporto con l' European Patients' Forum e tener conto dei gruppi già esistenti che sono trasparenti, responsabili e indipendenti dalle industrie farmaceutiche e dalle società produttrici di dispositivi medici.

La commissione dell'UE dovrebbe obbligare le lobbies ad essere registrate ed assicurare il pubblico accesso a tale lista (8).

2- In tutto il mondo: la divulgazione del conflitto di interesse non basta, meglio eliminarlo

Le agenzie regolatorie dovrebbero rivelare e gestire in modo trasparente i conflitti di interesse degli esperti e del personale in ogni riunione di regolamentazione, così il pubblico può controllare rapidamente se gli esperti con conflitti di interesse sono stati esclusi.

Per conseguire tale obiettivo sono necessarie una serie di attività coordinate: si dovrebbe chiedere ai governi ed alle autorità sanitarie di escludere dalle decisioni sulla regolamentazione, cioè dall'analisi dei farmaci e dalle risoluzioni di commercializzazione, così come dalle decisioni sulla sorveglianza postmarketing, sia gli esperti con conflitti di interesse maggiore che quelli con i cosiddetti conflitti "minori".

Gli esperti indipendenti che contribuiscono alle decisioni di regolamentazione dovrebbero essere ragionevolmente pagati (nessun volontariato) e riconosciuti dall'Università.

Più precisamente abbiamo bisogno di banche dati nazionali, pubblicamente accessibili, contenenti le dichiarazioni sui conflitti di interesse degli esperti, dei membri delle agenzie regolatorie e dei cattedratici, in modo che sia il pubblico che i sanitari possano facilmente controllare il lavoro di regolamentazione.

Le industrie farmaceutiche dovrebbero essere obbligate a rendere noto annualmente il denaro dato ai professionisti del settore sanitario, agli esperti, agli opinion leader, alle associazioni di pazienti, con la motivazione del pagamento (ECM, onorari, finanziamento della ricerca eccetera)

Più in generale:

Dobbiamo esortare i governi a riconsiderare i finanziamenti delle agenzie di regolamentazione. L'autoregolamentazione da parte dell'industria è un fallimento, come dimostra il numero crescente di scandali sui farmaci degli ultimi anni (inibitori della Cox-2, glitazoni, gefitinib, eccetera). Le agenzie di regolamentazione dovrebbero essere interamente finanziate con denaro pubblico. Questa è una condizione chiave per ripristinare l'integrità e la credibilità delle decisioni di regolamentazione; dobbiamo invitare il governo ad aumentare il finanziamento pubblico alle sperimentazioni cliniche basate sulle reali necessità della ricerca.

⇒ C'è bisogno di educazione

C'è bisogno, durante l'addestramento del personale sanitario, di educazione sul conflitto di interesse e sulle sue gravi conseguenze sulla salute pubblica.

⇒ Esporre l'antidemocratico ICH all'esame del pubblico

In ultimo ma non meno importante, dovremmo porre fine alle malefatte dell'ICH. Voglio dire, dobbiamo portare alla luce il fatto che l'ICH è stata dall'inizio una lobby guidata dall'industria con un'influenza offensiva sul controllo e la regolamentazione dei farmaci in tutto il mondo.

Dobbiamo chiedere che l'ICH sia controllata dall'OMS, con pari voti agli stati membri delle Nazioni Unite, all'industria farmaceutica ed ai rappresentanti dei consumatori e dei professionisti della salute, indipendenti dalle industrie farmaceutiche e dalle ditte produttrici di dispositivi medici.

Traduzione a cura di Danilo Telò, Medico di famiglia, Milano

1- Prescrire Editorial Staff "No thanks Charter". *Prescrire Int* 2005; 14 (78): 154.

2- Goozner M "Curbing Conflicts of Interest in Medicine" *Gooznews* 14 March 2008.
www.gooznews.com/archives/000991.html.

3- "Regulation (EC) n° 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents". eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001R1049:EN:HTML

4- "Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency". *Official Journal* L 136, 30/4/2004 p. 1 – 33. Available at ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm

5- Alliance for Lobbying Transparency & Ethics Regulation "Commission's Expert Groups dominated by industry". 25 March 2008. www.alter-eu.org/en/news/2008/03/25/commission%E2%80%99sexpert-groups-dominated-industry accessed 15 April 2008.

6- Health Action International "The European Patients Forum: a model of secrecy and conflict of interest". 14 July 2005. www.haiweb.org/conflict_of_interest.htm accessed 15 April 2008.

7- Prescrire Editorial Staff "A strong US and EU industry lobby weakened the REACH Regulation" *Prescrire Int* 2007; 16 (91): 214-217.

8- Corporate Europe Observatory "Will the parliament end lobbying secrecy?" 11 February 2008. www.corporateeurope.org/willparliamentendlobbyingsecrecy.html.

9- European patient group directory 2008 ©burson-marsteller/patientview "Alzheimer Europe". www.bmbrussels.be/box_bursonmarsteller.php accessed 17 April 2008.

10- EMEA/CHMP/PhVWP/88786/04 "Mandate, objectives and rules of procedure for the CHMP pharmacovigilance working party" 23 June 2005. www.emea.eu accessed 29 April 2008.

11- Prescrire Editorial Staff "Experts and conflicts of interest" *Prescrire Int* 2008; 17 (93): 2.

12- "Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use". *Official Journal* L 136, 30/4/2004 p. 34 – 57.

13- French Health Products Safety Agency. agmed.sante.gouv.fr accessed 23 April 2008.

14- French Health Products Safety Agency "Prévention et gestions des conflits d'intérêts". afssaps.sante.fr/htm/9/clasconf.htm accessed 23 April 2008.

15- Prescrire Rédaction "Conflits d'intérêts à l'Agence française des produits de santé" *Rev Prescrire* 2006; 26 (278): 857-861.

16- French National Authority for Health. www.hassante.fr/

17- article R 4113-110 du code de la santé publique

- 18- Formindep “La loi sur la transparence de l’information médicale enfin en vigueur !”. 28 March 2007. www.formindep.org/spip.php?article118
- 19- “Plataforma NoGracias”. www.nogracias.eu accessed 29 April 2008.
- 20- ICH. <http://www.ich.org> accessed 15 April 2008
- 21- IFPMA “The International Conference on Harmonisation (ICH)”. www.ifpma.org/Issues/index.php?id=420 accessed 15 April 2008.
- 22- Prescrire Editorial Staff “La revue Prescrire contribution to consultation on pharmacovigilance in the EU” *Prescrire Int* 2006; 15 (84): 149-153.
- 23- EMEA “Note for guidance on planning pharmacovigilance activities” (CPMP/ICH/5716/03), London, 1. Dec. 2004. www.emea.eu accessed 15 April 2008.
- 24- ICH “UMC and ICH MedDRA Management Board Announce MedDRA’s Implementation in Vigibase”. Uppsala, March 18, 2008. www.ich.org/cache/html/4463-272-1.html accessed 15 April 2008.
- 25- International Conference on Harmonisation Final Concept Paper “E2D: Development Safety Update Report” 20 September 2006: 4 pages.
- 26- Women and Health Protection/DES Canada “Who benefits: International Harmonisation of the Regulation of New Pharmaceutical Drugs”. www.whp-apsf.ca/en/ accessed 15 April 2008.
- 27- Cain D et al “The Dirt on Coming Clean: Perverse Effects of Disclosing Conflicts of Interest” *The Journal of Legal Studies* 2005; 34:1-25.

MASUMI MINAGUCHI (MEDWATCHER JAPAN)

Conflitti di interesse nella valutazione dei farmaci in Giappone

Presentazione prima della 10° Conferenza Medwatcher, Tokyo, 8 giugno 2008

1. Stretti legami tra industria, governo e università in Giappone

(a) Medwatcher Giappone (il nome ufficiale in Giapponese è “Yakugai Ombudsperson”) è stato fondato l’8 giugno 1997, l’anno dopo la risoluzione giuridica del contenzioso sugli emoderivati contaminati da HIV, a seguito delle sollecitazioni dei gruppi di avvocati ricorrenti.

Una frase chiave associata allo scandalo degli emoderivati contaminati da HIV era “ rapporti corrotti” in giapponese “yuchaku”. Si diceva spesso che funzionari del governo “svolgevano consulenze per compagnie private” e che “ i legami economici tra i più grossi esperti e le aziende farmaceutiche “ avevano creato i presupposti per ricorrenti disastri prodotti dai farmaci.

(b) Tuttavia la tendenza a questi stretti legami tra industria, governo e università era già precedente. Per esempio la legge “University Technology Transfer Promotion Law” (1997) e la “Industrial Revitalization Law” (1999), con la versione Giapponese delle disposizioni del Bayh-Dole Act, sono state approvate almeno 2 decenni dopo gli Stati Uniti. Analogamente anche la questione del conflitto di interessi è stata presa in considerazione in Giappone due decenni dopo gli USA.

2. Casi in Giappone che hanno a che fare con il “conflitto di interessi”

(a) casi ben noti che hanno rivelato conflitti di interessi: i casi degli sperimentatori di trial clinici che hanno ricevuto stock di pre-commercializzazione (2004), i conflitti di interessi dei membri del comitato per le linee guida della Società Giapponese di Oncologia Polmonare (Japan Lung Cancer Society) a proposito del gefitinib, che ha provocato numerose morti farmaco-correlate (2005), i larghi contributi dell’azienda che produce il Tamiflu^o al capo-ricerca del Ministero della Salute, del Lavoro e del Benessere (MHLW) per il gruppo di studio sull’influenza (2006).

(b) Medwatcher Giappone ha sollevato il problema, ha pubblicato commenti e ha fatto appello alle norme regolatorie correlate con questi conflitti di interessi, ma si è dovuto aspettare fino all’incidente del Tamiflu, per realizzare quale era la vera politica ufficiale del MHLW.

3. Ricerca

(a) Prendiamo ora in esame da 3 grandi prospettive le questioni e le norme regolatorie che riguardano il “conflitto di interessi”: ricerca generale, creazione di linee guida, revisione della approvazione di farmaci (e gestione della sicurezza post-marketing).

La prima area è la **ricerca generale**. Il Ministero MHLW e quello della Istruzione, Cultura, Sport e Tecnologia hanno pubblicato diversi regolamenti e linee guida, come il Rapporto del Gruppo di lavoro sul Conflitto di interessi (2002) e le linee guida sul conflitto di interessi nei trial clinici (2006). Ma il contenuto non è esplicito e la specifica delle norme regolatorie è stata lasciata alla decisione di ciascuna università. Fino al 2007 in Giappone solo 22 delle 79 scuole mediche

universitarie avevano adottato regole sui conflitti di interesse e non è ancora confermato se le università rimanenti abbiano regole di questo tipo.

(b) il 31 Marzo di quest'anno, per rispondere al problema del conflitto di interessi sollevato dal Tamiflu, il MHLW ha finalmente pubblicato una linea guida di gestione del conflitto di interessi. (Notification No. 0031001 from the Director General, Health Sciences Division, MHLW, March 31, 2008). La linea guida prevede la definizione di regole e di comitati nelle più grandi università per gestire i conflitti di interessi e per la revisione che spetta a ciascuna università prima della erogazione di denaro per sovvenzioni e sussidi. Le linee guida si applicano alla ricerca scientifica supportata dai fondi del MHLW e qualora non vengano seguite, gli sperimentatori non potranno ricevere i fondi di ricerca MHLW. Questo ha indotto le università ad adottare tali regole. Tuttavia persiste il problema che la specifica di norme e regole viene lasciata alla discrezione di ciascuna università.

4. Linee Guida di terapia

(a) la seconda area riguarda le linee guida (LLGG) di terapia. La maggior parte di queste LLGG è stata definita da società accademiche e da gruppi di lavoro del MHLW, che hanno una grande influenza sulle farmacoterapie nella pratica clinica. Questo crea un "conflitto di interessi" con la possibilità di effetti negativi rilevanti.

(b) Dal 2007 solo la Società Giapponese di Oncologia Clinica e la Società di Oncologia Medica hanno stabilito regole sul conflitto di interessi. La avvenuta sponsorizzazione finanziaria di case farmaceutiche ai medici che hanno preparato le linee guida è stata dichiarata solo in 3 casi, su 68 linee guida principali. La messa in atto dei regolamenti è in grande ritardo.

5. Revisione della approvazione del farmaco e gestione della sicurezza

Revisione della approvazione del farmaco e gestione della sicurezza in Giappone

La terza area riguarda l'approvazione del farmaco e la gestione della sicurezza. Quest'area richiede le regole più precise, proprio per eliminare abusi in situazioni di conflitto di interessi. In Giappone il sistema di approvazione di farmaci è amministrato dalla Agenzia per la somministrazione di Farmaci e di Dispositivi medici (PMDA). I Rapporti sono compilati e revisionati da un consiglio del MHLW formato da esperti esterni e vengono poi approvati dal ministro del MHLW. La sicurezza dei farmaci viene valutata anche da gruppi di esperti sulla base delle informazioni raccolte dal PMDA. Prendiamo quindi in esame ognuno di questi sistemi.

PMDA

Il PMDA è un'organizzazione amministrativa indipendente incaricata del controllo sui farmaci nata nel 2002. Inizialmente si era stabilito di utilizzare personale del settore farmaceutico in generale, ma dopo le morti correlate agli emoderivati infetti e dopo le campagne di Medwatcher Japan, TIP e JIP, sono state definite norme regolatorie più restrittive circa l'impiego di personale proveniente dalle aziende farmaceutiche. Tuttavia nel 2007 il rapporto del "Comitato consultivo MHLW per accelerare l'approvazione di farmaci efficaci e sicuri" ha sottolineato la necessità di liberalizzare parzialmente il regolamento per le assunzioni. Questa è ovviamente una scelta problematica. L'entrata in vigore dei regolamenti per prevenire i conflitti di interessi tra i membri dello staff e i conflitti di interessi tra i 934 (al febbraio 2008) membri esterni è quindi una priorità urgente.

Consiglio dei farmaci e membri del comitato consultivo

Dopo l'incidente del Tamiflu, per evitare conflitti di interessi tra consiglio dei farmaci e membri del comitato consultivo sono state stabilite regole e alla fine di marzo di quest'anno sono state definite le "regole per la partecipazione al comitato". Punti chiave di queste regole sono:

- il personale di una sperimentazione clinica, i consulenti aziendali, ed i titolari di brevetti del farmaco in fase di revisione, indipendentemente dalla compenso ricevuto, non possono diventare membri del comitato;
- le persone che ricevono più di 5 milioni di yen da una compagnia individuale non possono partecipare alla discussione. Se la somma ricevuta è compresa tra 500.000 e 5 milioni di yen quella persona può partecipare alla discussione, ma non alle decisioni finali
- la autodichiarazione riguardante il conflitto di interessi è fatta sui 3 anni precedenti e viene divulgata su un sito web
- viene istituito un comitato deputato alla revisione continua dello stato del conflitto di interessi nel sistema regolatorio.

Queste regole riflettono molti commenti ed opinioni di Medwatcher Japan. Tuttavia rimangono ancora molti problemi, i dati richiesti per la divulgazione del conflitto di interessi sono vaghi e il limite monetario superiore della norma regolatoria non è ancora sufficiente a disciplinare il conflitto di interessi.

6. Prevenzione dei disastri e dei conflitti di interessi indotti dai farmaci

Per ultima esaminiamo la questione "conflitto di interessi" dal punto di vista della prevenzione dei disastri prodotti dai farmaci:

(a) Dobbiamo affrontare una questione fondamentale: la promozione della "collaborazione tra industria, governo e accademia" come politica nazionale è effettivamente un beneficio per i pazienti?

(b) Dobbiamo trarre vantaggio dalla nostra posizione "ritardataria" nel campo del conflitto di interessi. Abbiamo bisogno di prestare accuratamente attenzione a chi indica i limiti dei regolamenti EMEA e FDA ed apprendere dalle esperienze di USA ed Europa. Un approccio di "keeping-up" con EMEA e FDA non è sempre una buona idea.

(c) Le regole per il "conflitto di interessi richiedono una divulgazione totale di tutte le connessioni finanziarie, anche se è necessario tenere presente che questo può non essere sufficiente.

Restano essenziali i dati risultanti dalle indagini e la vigilanza costante da parte di gruppi di cittadini, per rivedere continuamente i regolamenti esistenti.

(d) Va disegnato un sistema completo per risolvere la questione del conflitto di interessi. E' essenziale divulgare al pubblico tutti i dati dei trial clinici e non clinici, le informazioni sulle reazioni avverse, dei protocolli, le richieste per la registrazione di trial clinici (inclusi gli studi di fase I e dei protocolli) e costruire un sistema di trial clinici finanziato con fondi pubblici. In Giappone finora non sono stati formalmente adottate neanche le leggi sui diritti dei pazienti e l'atto di protezione dei partecipanti a trial clinici di ricerca umana.

Risolvere il problema del conflitto di interessi richiede una cooperazione internazionale. Speriamo sinceramente che questo simposio per il 10° anniversario di Medwatcher Japan fornisca l'opportunità per aprire nuove porte, per affrontare insieme la questione del conflitto di interessi.

Alla chiusura del Symposium Medwatcher è stato pubblicato il seguente comunicato stampa:

Comunicato stampa congiunto di Public Citizen, Prescrire e Medwatcher per richiedere il ritiro dal mercato di gefitinib (Iressa °)

8 giugno 2008

Oggi in occasione del simposio per il 10° anniversario di Medwatcher Japan le associazioni sottoscritte riaffermano che il sistema di valutazione del farmaco è stato estremamente distorto a livello internazionale. L'accesso alle informazioni sul farmaco è fortemente limitato ed è anche distorta l'informazione generata dalle industrie farmaceutiche, i sottostanti conflitti tra industria/autorità regolatorie/università contribuiscono alla attuale situazione.

La questione Iressa, farmaco per il cancro del polmone, solleva serie preoccupazioni sul sistema di approvazione dei farmaci in Giappone. Iressa non ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza globale nei 4 trial di superiorità condotti (Intact-1 & -2, Swog, Isel) e nemmeno nel trial di non-inferiorità (V15-32), richiesto dalla autorità regolatoria giapponese, quando è stata concessa al produttore l'approvazione per la commercializzazione. D'altra parte da marzo 2007 più di 700 pazienti sono morti di polmonite interstiziale associata al farmaco.

Non c'è alcuna evidenza scientifica che giustifichi il mantenimento in commercio di Iressa. L'approvazione di Iressa dovrebbe essere immediatamente sospesa, per motivi umanitari nei confronti dei pazienti attualmente sotto trattamento.

Noi ci impegniamo qui a continuare una stretta coordinazione e cooperazione internazionale per rafforzare la vigilanza sulle procedure di approvazione dei farmaci e sull'uso successivo alla commercializzazione.

Yakugai Ombudsperson "Medwatcher Japan"

Peter Lurie, Deputy Director, The Health Research Group at Public Citizen

Christophe Kopp, Prescrire Editor

The Informed Prescriber

NPO Japan Institute of Pharmacovigilance (Kusuri-no-Check)

Traduzione a cura di Laura Reali, Pediatra di famiglia, Roma