

Le linee guida sono basate sulle evidenze?

Le linee guida (LG) servono a standardizzare i metodi di cura secondo le migliori e aggiornate evidenze scientifiche. Il loro impiego è garanzia di sicurezza per i pazienti di essere curati nel migliore dei modi.

Per produrre LG si cercano in genere esperti di quel settore, esperti che possono essere o essere stati consulenti dell'Industria farmaceutica a vario titolo, aver svolto cicli di conferenze sponsorizzate (Key Opinion Leader), o aver messo la firma su ricerche preconfezionate (ghostwriter).

In tutti questi casi i conflitti di interesse (COI) appaiono evidenti come la condizione del 'servo di due padroni'.

Proprio per questo di recente l'Institute of Medicine (organizzazione che negli USA provvede informazioni e segnalazioni riguardanti salute e politiche sanitarie) ha raccomandato l'esclusione di soggetti con COI dalla stesura di LG o, quando non sia possibile fare diversamente, la loro ammissione in quota minoritaria e senza diritto di voto nelle risoluzioni finali.

Per valutare l'incidenza del fenomeno alcuni ricercatori di università americane hanno pubblicato sul *British Medical Journal (BMJ)* uno studio sulla prevalenza dei COI tra i membri estensori di LG su diabete e dislipidemie in USA e Canada. (1)

Il metodo adottato è molto ingegnoso. Una volta conosciuta l'identità degli estensori delle LG in questione, sono stati individuati coloro che avevano dichiarato di non avere COI. Di costoro sono state quindi ricercate su Medline tutte le pubblicazioni nei due anni antecedenti all'estensione delle LG. Se in nessuna di queste erano stati dichiarati COI, si procedeva combinando il nome del soggetto con le principali aziende produttrici dei farmaci citati nelle LG, inserendo la richiesta su Google. Valutando infine i primi 50 risultati, si arrivava a scoprire l'esistenza di COI non dichiarati nei due anni precedenti l'estensione delle LG (cut-off temporale arbitrario posizionato fra quello del NICE (National Institute for Clinical Excellence), un anno, e dell'OMS, 4 anni).

La ricerca, pur ristretta alle LG su diabete e dislipidemie, comprende farmaci che sono nella top five di vendite in tutto il mondo con una spesa annua stimata attorno ai 59 miliardi €.

Nel limite temporale considerato di 10 anni (2000 / 2010) sono state isolate 14 LG, 5 delle quali non prevedevano la dichiarazione di COI. Tra i 288 partecipanti alla stesura di tutte le 14 LG il 48% aveva dichiarato COI al momento di redigere le LG stesse mentre l'altro 52% non aveva dichiarato COI (73) o non ne aveva avuto opportunità (77). La quasi totalità dei dichiaranti COI (93%) riportava onorari per conferenze, consulenze, o era in possesso di quote azionarie delle aziende produttrici dei farmaci interessati, solo il 7% dichiarava di aver ricevuto fondi destinati alla ricerca.

Attraverso la strategia di ricerca su Medline e Google 8 dei 73 che non avevano dichiarato COI, pur avendo l'opportunità di farlo, risultava invece averne, e 4 tra i 77 cui non era stata data l'opportunità di dichiarazione. Sommando questi 12 alla fine della ricerca più della metà (51%) degli estensori delle LG avevano COI anche se solo il 48% lo aveva espressamente dichiarato. Infine, nelle LG che prevedevano la figura di un presidente di commissione (12 su 14), nella metà dei casi questo aveva dichiarato di avere COI.

Le LG sponsorizzate da organizzazioni governative avevano in genere meno COI di quelle sostenute da sponsor non governativi (16% vs 69%).

Lo studio ha chiaramente evidenziato come nelle LG, almeno su diabete e dislipidemie, i COI erano presenti a carico della maggior parte dei revisori, anche se uno su nove non li aveva dichiarati. Questa pervasività dei COI, che mina la credibilità ed imparzialità delle LG, coinvolge anche altri ambiti, come dimostrato da uno studio apparso su *Journal of the American Medical Association (JAMA)* nel 2009 per le LG riguardanti le malattie cardiovascolari emanate dall'American College of Cardiology e American Heart Association.

Nel 2002 un altro studio pubblicato da *JAMA* evidenziava come il 59% degli estensori di LG ammetteva di avere COI con le aziende che producevano farmaci inclusi nelle LG stesse. All'epoca però solo il 44% delle LG studiate prevedeva espressamente la dichiarazione. Oggi la percentuale di chi fa la dichiarazione di COI è decisamente aumentata, ma non si è ridotto il numero di chi ammette di averne. La maggior richiesta di trasparenza non si è automaticamente tradotta in una riduzione del fenomeno.

In alcuni casi è difficile arrivare a conoscere le dichiarazioni di COI, anche se previste. Ad esempio l'USPSTF (US Preventive Service Task Force), la più grande organizzazione finanziata dal governo che emana LG, fornisce la dichiarazione di COI dei suoi membri solo dopo richiesta, con una procedura non facile e del tutto evitabile.

Al contrario di quanto accade nelle organizzazioni governative, la presenza di COI è molto comune all'interno delle società scientifiche, che redigono almeno il 40% delle LG disponibili secondo la National Guideline Clearinghouse (agenzia statunitense per la ricerca della qualità nell'ambito sanitario, attraverso un database dedicato).

L'articolo si conclude rimarcando la notevole influenza dell'industria farmaceutica e auspica per il futuro una produzione di LG compilate da medici e ricercatori privi di COI, unica strada per migliorare la qualità.

L'articolo è commentato da un editoriale (2) che invita ad un cambio di mentalità sul problema dei COI, dal momento che la legislazione da sola non ha prodotto risultati sufficienti.

Capita a molte aziende farmaceutiche di dover introdurre nel mercato un prodotto che costa di più di quelli già in uso e che non ha sufficienti evidenze di maggiore efficacia. Le LG possono essere

un'opportunità per superare questi ostacoli: l'inclusione del prodotto nell'ultimo aggiornamento sarà il passaporto per il successo. Accade anche che le evidenze di validità di un nuovo farmaco siano deboli perché confezionate dal produttore, ancora una volta l'inclusione in nuove LG potrà superare questa carenza senza dover rinunciare al successo commerciale. Questo cortocircuito, che vede le LG come surrogato delle prove di evidenza, disincentiva la via più faticosa degli studi controllati, della medicina basata sulle evidenze. Per molte società scientifiche il legame con l'industria è come un soffio vitale, il mondo accademico dipende sempre più dall'ossigeno delle sponsorizzazioni. Il bilancio annuo delle società scientifiche che pubblicano e aggiornano le LG, è in gran parte legato ai congressi annuali, che a loro volta dipendono dai contributi dell'industria per l'affitto degli spazi espositivi e dalle sponsorizzazioni offerte agli iscritti.

In un momento di stretta economica, quando si fa più dura la lotta per ottenere standard sanitari migliori anche negli USA, le finanze pubbliche continuano a riversare un fiume di denaro nelle tasche dell'industria del farmaco. La legislazione non sembra poter fare di più, bisogna allora stigmatizzare come inaccettabili i COI considerandoli alla stregua del fumo in un luogo pubblico. Fino ad allora continueremo ad essere servi di questa industria del farmaco che modella i suoi comportamenti sull'andamento di mercato.

(1) Neuman J et al. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ* 2011;343:d5621 doi: 10.1136/bmj.d5621

(2) Gale EAM. Conflicts of interest in guideline panel members. A change in the culture of medicine is needed; legislation is not enough. *BMJ* 2011;343:d5728 doi: 10.1136/bmj.d5728

E in Italia ?

- considerazioni sui conflitti di interesse e la nuova Nota 13 AIFA -

Quando è stata cambiata la nota 13, quella che stabilisce i criteri d'uso dei farmaci per le dislipidemie, mi è venuto un dubbio: perché un cambiamento di rotta così radicale? Chi ha contribuito alla sua stesura non avrà per caso COI con i produttori di farmaci ipocolesterolemizzanti? Navigando nel sito AIFA non è dato di sapere nemmeno i nomi degli appartenenti alla commissione interessata.

Ricordiamo che, a differenza delle LG che prendono lo spunto da una o più problematiche sanitarie, le note partono da un farmaco specifico e diventano un modello comportamentale prescrittivo.

Dovendo riassumere in poche righe in cosa consistono i cambiamenti apportati dalla nuova nota 13, (la lettura completa richiede una ventina di minuti, per i più esperti) direi innanzitutto che è un regalo (inaspettato?) ai produttori di statine. Ancora una volta si abbassa l'asticella che decreta la soglia di intervento farmacologico, aumentando a dismisura il serbatoio dei nuovi 'potenziali malati'(nell'ULSS 20 di Verona si ipotizza una prescrizione triplicata, sulla base dei dati raccolti in un precedente studio epidemiologico). Si sposta l'attenzione su prodotti con brevetto molto più costosi, alla faccia delle sollecitazioni ad un maggiore utilizzo dei generici, si cancella la carta del rischio (frutto tra l'altro di una ricerca su popolazione italiana) a favore del raggiungimento di un target (livello di colesterolemia), si introduce un farmaco (ezetimibe) privo di solide prove di efficacia e che ha fallito su end point surrogati quali la riduzione di spessore della placca arteriosclerotica. Per tutto questo ci si riferisce a LG piuttosto vecchie, le ATP III del 2004. Da una ricerca commissionata proprio dall'Istituto Superiore di Sanità, applicando il filtro AGREE, queste LG si sono classificate al 5° posto in termini di rigore e al 11° come indipendenza editoriale fra le 15 LG esistenti sulle dislipidemie

(http://www.snlg-iss.it/cms/files/Tabella%20AGREE_Ipercolesterolemia.pdf).

Come ha fatto notare il prof. Garattini in un recente commento alla nota 13, la strada maestra della prevenzione sta nell'individuare i soggetti veramente a rischio e non nell'ampliare la soglia di intervento alle persone con rischio meno elevato. In questo modo si otterrà soltanto un aumento di spesa dovendo trattare un numero sempre più elevato di soggetti che non trarranno alcun vantaggio dai farmaci, sperimentandone soltanto gli effetti collaterali. (3)

Ma per sapere se esistono COI tra gli estensori della nota 13 dovremo aspettare, la dichiarazione non è ancora di moda. Su questo fronte in Italia è buio pesto mentre negli USA splende il sole: con il *Sunshine Act* dal 2013 sarà resa obbligatoria la dichiarazione da parte dell'industria farmaceutica di ogni compenso devoluto a medici e ricercatori, compresi viaggi e soggiorni alberghieri. Possiamo solo sperare che arrivi prima o poi anche in Europa, come si augura Fiona Godlee dalle colonne del *BMJ* (4).

Giovanni Peronato
Reumatologo
Vicenza

(1) Battaglia A. La nota 13 è evidence based? Dialogo sui Farmaci 4/2011.

<http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/4e6863fd18877.pdf>

(2) La modifica della nota 13 è evidence-based?

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5296>

(3) Garattini S. Cos'è successo con la nota 13? Dialogo sui Farmaci 4/2011.

<http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/4e6863af7f235.pdf>

(4) Godlee F. A Sunshine Act for Europe. *BMJ* 2011; 343:d6593
<http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6593.full>