



# NOGRAZIEPAGOIO!

## Lettera di informazione periodica

Esce ogni 2-3 mesi; contiene le notizie più significative già pubblicate su facebook <https://facebook.com/pages/NoGraziePagoIo/180764791950999>

Lettera n. 27 – dicembre 2013

### Stiamo lavorando per Voi

Il sito [nograziepagoio.it](http://nograziepagoio.it) è in manutenzione e le notizie non sono aggiornate.

Potrete trovarle sulle pagine Facebook all'indirizzo

<https://it-it.facebook.com/pages/NoGraziePagoIo/180764791950999>

### Indice

<b>1. Troppa medicina, poca cura dei pazienti</b>	<b>2</b>
<b>In breve</b>	<b>3</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• L'iniziativa Choosing Wisely (scegliere con accortezza)</li><li>• Una campagna low cost per ridurre la prescrizione di antibiotici in Italia</li></ul>	
<b>2. Sunshine Act in azione</b>	<b>4</b>
<b>In breve</b>	<b>6</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• I versamenti di denaro ai medici devono essere resi pubblici</li></ul>	
<b>3. Rendere pubblici tutti i dati dei trial clinici</b>	<b>6</b>
<b>In breve</b>	<b>8</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Le librerie dell'industria farmaceutica non sono facilmente accessibili</li><li>• I dati resi pubblici da Big Pharma sono solo una parte di quelli in suo possesso</li><li>• L'EMA dovrebbe rendere pubblici i suoi dati sui farmaci approvati negli ultimi 10 anni</li><li>• Molte riviste mediche non obbligano ancora a registrare i trials clinici</li><li>• Articolo completamente inventato e accettato da 157 riviste</li></ul>	
<b>4. Conflitti d'interesse all'EFSA</b>	<b>11</b>

<b>In breve</b>	<b>13</b>
• Bevande energetiche e alcol: la ricerca finanziata dall'industria minimizza i danni	
<b>5. Chi è il nemico dell'ECM? Il conflitto d'interessi o il bias?</b>	<b>13</b>
<b>6. Perché non possiamo avere fiducia nelle linee guida</b>	<b>14</b>
<b>In breve</b>	<b>17</b>
• La medicina basata sulle evidenze diventa più vecchia ma non più saggia?	
<b>7. Il matrimonio con Big Pharma si è concluso con il divorzio</b>	<b>17</b>
<b>In breve</b>	<b>18</b>
• Il parere di Ben Goldacre	
• La rottura della partnership tra un istituto di ricerca e un'industria farmaceutica	
• Cina: nubi sulla ricerca farmacologica	
<b>8. Buoni sconto per i farmaci</b>	<b>20</b>

## 1. Troppa medicina, poca cura dei pazienti

"Troppe indagini su persone che stanno bene e cure non sufficienti a chi è malato aumentano l'ineguaglianza di fronte alla salute e sprecano professionalità, danneggiano chi ha bisogno di terapie e chi non ne ha." Con questa citazione di Margaret McCartney,<sup>(1)</sup> medico di famiglia a Glasgow (<http://margaretmccartney.com/welcome/>), apre un editoriale del BMJ che ricorda come si stiano incrementando i fattori di rischio, l'eccesso di diagnosi, di terapia e gli "incidentalomi", mentre manca l'attenzione vera su chi sta male sul serio.<sup>(2)</sup> Condizioni comuni come il diabete, l'ipertensione e le malattie renali si sono allargate a dismisura, come pure i confini della malattia mentale, rendendo meno visibile chi ha veramente bisogno di attenzione: troppa medicina danneggia il sano e il malato in egual modo.

Un esempio per tutti: la mortalità per tumore alla tiroide negli USA e in Australia non è per nulla aumentata negli ultimi trent'anni, mentre il numero di casi diagnosticati è triplicato, per il perfezionamento delle tecniche diagnostiche. Un'epidemia di diagnosi, è stato detto, com'è anche il caso del cancro alla mammella ed alla prostata. Nel campo dell'ipertensione, osteoporosi, dislipidemie, obesità e turbe cognitive l'espansione delle diagnosi è stata causata dalla linea di demarcazione sempre più labile tra malato e sano. Aumentano di conseguenza i 'trattati', con pochi realmente 'beneficiari' e molti 'danneggiati' dagli effetti avversi, con un incremento incessante dei costi. Con l'avvento di nuove tecnologie diagnostiche e il continuo perfezionamento di quelle esistenti la sovradiagnosi continuerà ad espandersi. L'angioTAC, ad esempio, in caso di sospetta embolia polmonare, ha aumentato dell'80% la diagnosi, anche se non sarebbe stato necessario scovare molti di questi emboli.

In vista del primo congresso internazionale sulla sovradiagnosi, il BMJ ha aperto un dibattito (<http://www.bmj.com/too-much-medicine>) che pone tra gli altri un quesito chiave: come sono state cambiate le definizioni delle malattie e da chi? Non sempre esistono criteri certi per dover cambiare una definizione di malattia, come dimostrato dalle polemiche che hanno accolto la quinta edizione del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

Cosa possiamo fare per minimizzare i danni della sovradiagnosi?

- Mantenere un sano livello di scetticismo quando cambia la soglia diagnostica di

una malattia o vengono proposti nuovi test diagnostici definiti 'più sensibili'.

- Operare con screening più selettivi e su popolazioni ben definite.
- Non considerare le linee guida alla stregua di diktat: i medici non dovrebbero prescrivere esami e test quando non cambieranno le condizioni del loro paziente.

Spesso però è necessario avere una 'diagnosi' per ottenere un rimborso spese o per spiegare al paziente l'obiettivo raggiunto. In questi casi sarebbe meglio parlare in termini diversi, usando 'aumento della pressione' piuttosto che 'ipertensione', 'ridotta densità minerale ossea' piuttosto che 'osteoporosi'. Andrebbe ben spiegato che i confini fra sano e malato non sono sempre così netti da garantire la necessità di test diagnostici e di terapia ad ogni costo, ma operare per una scelta condivisa in base al rapporto tra rischio e beneficio.

L'editoriale, firmato tra l'altro da Ray Moynihan (<http://raymoynihan.com/>) e dal capo redattore Fiona Godlee, include un box riassuntivo:

#### **Possibile sovradiagnosi:**

- a. quando aumenta l'incidenza di una malattia la cui mortalità rimane costante;
- b. quando un fattore di rischio viene fatto percepire come malattia;
- c. quando si modifica la soglia diagnostica di malattia senza evidenze certe.

#### **Quesiti che vanno posti:**

- a. è un fattore di rischio o una condizione di malattia?
- b. chi ha modificato la soglia diagnostica? con quale dimostrazione di reali vantaggi?
- c. questo nuovo test diagnostica meglio la malattia o la individua soltanto prima? conosciamo la reale storia naturale di queste diagnosi precoci?

Libera traduzione e adattamento di Giovanni Peronato

1. McCartney M. The patient paradox: why sexed up medicine is bad for your health. Pinter and Martin, 2012
2. Glasziou P, Moynihan R, Richards T, Godlee F. Too much medicine; too little care. BMJ 2013;347:f4247

### **In breve**

#### **L'iniziativa Choosing Wisely (scegliere con accortezza)**

Per ridurre l'eccesso di diagnosi e di terapia, e le relative conseguenze, in Italia è nata Slow Medicine (<http://www.slowmedicine.it/>). Nei paesi anglofoni è nata e si sta diffondendo un'iniziativa che condivide gli stessi obiettivi: Choosing Wisely (scegliere con accortezza).(1) L'idea è chiedere alle associazioni professionali di elaborare delle liste di 5 procedure diagnostiche e/o terapeutiche usate in eccesso, per poi chiedere agli associati di ridurre l'uso. In questo modo, affermano coloro che hanno lanciato l'iniziativa, si ridurrà la spesa sanitaria. Negli USA stanno attualmente partecipando a Choosing Wisely 50 associazioni professionali e la lista delle procedure da ridurre arriva a 300. Un'associazione di consumatori è alleata della campagna e si incarica di far conoscere questa lista ai cittadini e potenziali pazienti. Il non applicare una procedura sarà quindi oggetto di negoziato tra medico e paziente. L'iniziativa non è esente da critiche, a cominciare sul livello di evidenze disponibili per includere o escludere una procedura dalla lista. Qualcuno sospetta anche che alcune delle 50 associazioni professionali includano solo procedure che non toccano il portafoglio degli associati. Altri pensano che sia ingenuo pensare che la soluzione al problema dell'elevata spesa sanitaria possa arrivare proprio da coloro che hanno maggiormente contribuito alla sua crescita: si stima che l'eccesso di procedure da parte dei medici USA costi circa 800 miliardi di dollari l'anno, soldi in gran parte usati per pagare i

mutui sulla casa dei medici stessi. Ma i difensori di Choosing Wisely dicono che ridurre la quantità di procedure può contribuire ad aumentare i benefici e ridurre i danni, indipendentemente dall'eventuale risparmio. Infine, vi è il conflitto d'interesse: perché dovrebbero le 50 associazioni ridurre l'uso di farmaci e dispositivi medici, se è proprio dai produttori di questi che ricevono soldi per le attività dell'associazione e dei singoli associati? Buone intenzioni, quelle di Choosing Wisely; ma quanto saranno efficaci per andare nella direzione di una salute più umanizzata e più sostenibile? Non sarà necessario usare altri metodi per razionalizzare diagnosi e cura e per ridurre le spese (o aumentare l'efficacia e l'efficienza a parità di spese)? Non sarà necessario, per esempio, ridurre gli incentivi ad aumentare il numero di prestazioni? O addirittura ridurre il numero di medici, ospedali, laboratori etc e aumentare l'empowerment dei cittadini sulla propria salute? Sicuramente è improbabile che le cose migliorino per la semplice buona volontà dei singoli medici o delle loro singole associazioni. In altri settori i sistemi volontari di autoregolamentazione non hanno mai funzionato e c'è stato sempre bisogno di regole da parte delle autorità sanitarie per imporre cambiamenti radicali come la riduzione delle prestazioni sanitarie.

1. Dyer O. The Choosing Wisely campaign: the challenge of doing less. *BMJ* 2013;347:f5904  
<http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5904?etoc=>

### **Una campagna low cost per ridurre la prescrizione di antibiotici in Italia**

Questo studio controllato non randomizzato è stato realizzato per verificare l'ipotesi che una campagna di comunicazione fosse fattibile e contribuisse a ridurre la prescrizione ambulatoriale di antibiotici.(1) La campagna è stata indirizzata, da novembre 2011 a febbraio 2012, a 150.000 residenti delle province di Modena e Parma, usando come controllo la popolazione delle altre province dell'Emilia-Romagna. Poster, brochure e pubblicità sui media locali sono stati distribuiti alla popolazione bersaglio mentre i medici della zona ricevevano una newsletter sull'uso razionale di antibiotici. I ricercatori hanno misurato la diminuzione dei tassi di prescrizione di antibiotici (dosi per 1000 abitanti al giorno) nel corso di 5 mesi; questa media è diminuita del 4,3% (1,5%-7,1%) nell'area di intervento rispetto alle aree di controllo. La riduzione non è statisticamente significativa per quanto riguarda il costo delle prescrizioni. Le conoscenze della popolazione sull'uso degli antibiotici non erano diverse nelle aree di intervento e controllo.

1. Formoso G, Paltrinieri B, Marata AM, Gagliotti C, Pan A, Moro ML, Capelli O, Magrini N for the LOCAAL Study Group. Feasibility and effectiveness of a low cost campaign on antibiotic prescribing in Italy: community level, controlled, non-randomised trial. *BMJ* 2013;347:f5391  
<http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5391>

## **2. Sunshine Act in azione**

Per i medici USA il 1 agosto 2013 è stata una data storica. Quel giorno è infatti entrato in vigore il Sunshine Act. Da quel giorno ogni transazione finanziaria in denaro o in natura che superi i 10\$ tra un medico o gruppo di medici e uno o più produttori di farmaci o altri materiali sanitari deve essere notificata e inserita in uno speciale registro pubblico che dal 1 settembre 2014 potrà essere interrogato da chiunque. Il registro conterrà informazioni anche sulle proprietà e sugli investimenti di ogni singolo medico e dei suoi familiari più stretti. Dato che si tratta di procedimenti finora sconosciuti alla stragrande maggioranza dei medici, ecco alcune istruzioni per l'uso:(1)

1. Assicurarsi che le dichiarazioni di conflitti d'interessi richieste da datori di lavoro e istituzioni varie (per esempio quelle che erogano fondi per la ricerca) siano veritiere e aggiornate. Assicurarsi anche che il proprio codice di identificazione sia

- corretto per evitare di essere erroneamente identificati.
2. Se si hanno contatti con l'industria, chiedere alla stessa periodiche notificazioni sui rapporti intrattenuti e dall'industria inseriti nel registro, in modo da correggere eventuali errori o inesattezze prima che i dati siano resi pubblici.
  3. Notificare al registro qualsiasi compenso ricevuto, anche se sotto forma di cibo, regali, intrattenimenti, viaggi, azioni, contributi per aggiornamenti o attività caritatevoli, onorari, consulenze, compensi di qualsiasi tipo, borse di studio o di ricerca, interessi su investimenti, pagamenti per articoli o relazioni a corsi e congressi, etc.
  4. Sono esenti dal sistema di notifica l'educazione continua (ECM) certificata e accreditata, i buffet solitamente disponibili a chiunque partecipi a grandi congressi, campioni di prodotti non in vendita, materiali educativi per i pazienti, il prestito di uno strumento in prova per un massimo di 90 giorni, oggetti per cure caritatevoli e dividendi di fondi pubblici (non negoziabili sul mercato azionario).
  5. Sono esenti anche le transazioni inferiori a 10\$, ma bisogna tenerne conto perché diventano automaticamente notificabili quando si accumulano e superano il valore di 100\$ nel corso di un anno.
  6. È consigliabile visitare regolarmente il registro pubblico perché è possibile correggere un errore solo entro 45 giorni dal momento in cui una transazione è stata registrata; dopo 45 giorni sarà infatti resa pubblica e, pur essendo ancora emendabile, potrebbe influire negativamente sulla reputazione di un medico, se errata.
  7. Se non si riesce a risolvere una disputa, medico e produttore hanno altri 15 giorni di tempo per trovare una soluzione prima che la transazione sia resa pubblica. Se non si trova una soluzione, l'autorità che gestisce il registro metterà una nota sul sito e concederà due anni di tempo per trovare una soluzione.
  8. Non bisogna dimenticare di registrarsi presso l'autorità che gestisce il sito per ricevere un avviso ogni volta che una notifica a proprio nome è resa pubblica.
  9. Che fare se un paziente chiede spiegazioni? Si raccomanda candore e trasparenza. Se si è agito a beneficio dei pazienti e della scienza, non dovrebbero esserci problemi.
  10. Date da ricordare. Tra il 1 agosto e il 31 dicembre 2013 le ditte inizieranno a raccogliere e registrare transazioni che poi dovranno essere aggiornate ogni anno. Il sito pubblico sarà lanciato il 1 gennaio 2014. Entro marzo 2014 dovranno essere registrati tutti i dati del 2013. Entro giugno 2014 tutti i medici avranno accesso ai loro dati per il 2013. Dal 1 settembre 2014 il registro sarà accessibile al pubblico.

Il Sunshine Act aiuterà i medici a migliorare le loro pratiche e a capire meglio gli effetti delle loro relazioni con l'industria. Molti medici, attualmente, pensano che queste relazioni siano innocenti; ma è la stessa ricerca medica ad aver dimostrato che così non è, soprattutto per quanto riguarda le pratiche prescrittive. Molti studi hanno mostrato che anche piccoli doni possono sottilmente influenzare i farmaci che si prescrivono, e nel 2009 oltre il 70% dei medici USA accettava piccoli doni dall'industria.(2) Il semplice fatto di rendere tutte le transazioni finanziarie trasparenti renderà i medici maggiormente coscienti dei rischi e li aiuterà a prendere decisioni più sagge. Il Sunshine Act dovrebbe far migliorare anche le pratiche dell'industria, sia per quanto riguarda i regali, sia, e soprattutto, per l'ingaggio di consulenti (key opinion leaders) incaricati di diffondere informazioni fabbricate dall'industria stessa in modo tale da magnificare i propri prodotti, nascondendone limiti e difetti. Perché il Sunshine Act abbia effetti positivi, tuttavia, sarà necessario che la società civile usi il registro delle transazioni, facendo pressione su chi di dovere ogniqualvolta si accorge che determinate transazioni potrebbero avere effetti negativi sulla pratica medica.(3)

Riassunto e traduzione di Adriano Cattaneo

1. Silverman E. Everything you need to know about the Sunshine Act. BMJ 2013;347:f4704  
<http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4704>
2. Campbell EG, Rao SR, DesRoches CM et al. Physician professionalism and changes in physician-industry relationships from 2004 to 2009. Arch Intern Med 2010;170:1820-6
3. Merino JG. The Physician Payment Sunshine Act. BMJ 2013;347:f4764  
<http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4764?etoc=>

### In breve

#### **I versamenti di denaro ai medici devono essere resi pubblici**

Il BMJ riferisce che quasi l'80% dei medici, dei lavoratori dell'industria farmaceutica e delle organizzazioni che li rappresentano credono che i pagamenti ai medici da parte di aziende commerciali debbano essere resi pubblici su un singolo database interrogabile da chiunque.(1) Questo è risultato da un'inchiesta pubblicata recentemente da Ethical Standards in Health and Life Sciences Group (ESHLSG).(2) Sono stati intervistati 1056 soggetti nei servizi sanitari, in compagnie private, in università e nell'industria del farmaco; l'89% crede che i pagamenti debbano essere fatti in totale trasparenza, il 79% che debbano essere resi noti al pubblico. Anche la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) ha annunciato a luglio 2013 che i suoi membri intendono rendere pubblici tutti i dettagli dei pagamenti dal 2016, anche se non si sa ancora come ciò avverrà nei singoli paesi.(3) In Gran Bretagna, gli intervistati non avevano idee precise su come attuare la trasparenza: chi dovrebbe stabilire e controllare il database, come dovrebbero essere immessi e verificati i dati, quali misure prendere in caso di mancata collaborazione da parte di medici e industria, etc. Il 70% circa degli intervistati afferma che la misura proposta non avrebbe in ogni caso effetto sui propri comportamenti, compresa la collaborazione con l'industria; il 16%, tuttavia, dichiara che tale collaborazione diventerà meno probabile.

1. Arie S. Survey finds support for payments to doctors from commercial companies to be made public. BMJ 2013;347:f6093 <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f6093?etoc=>
2. Fligelstone J. Evaluating the role of pharma sponsored medical education: medical education survey results [www.eshlsg.org/wp-content/uploads/ESHLSG-medical-education-survey-results-June2013.pdf](http://www.eshlsg.org/wp-content/uploads/ESHLSG-medical-education-survey-results-June2013.pdf)
3. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Pharmaceutical companies to disclose all financial relations with healthcare professionals. 2 July 2013  
[www.efpia.eu/mediaroom/109/43/Pharmaceutical-Companies-to-Disclose-All-Financial-Relations-with-Healthcare-Professionals](http://www.efpia.eu/mediaroom/109/43/Pharmaceutical-Companies-to-Disclose-All-Financial-Relations-with-Healthcare-Professionals)

### **3. Rendere pubblici tutti i dati dei trial clinici**

Quasi 10 anni fa un epidemiologo italiano, Alessandro Liberati, scrisse un appassionato articolo sul BMJ.(1) Era affetto da mieloma e doveva decidere se sottoporsi a un secondo trapianto di midollo. Tra le evidenze a disposizione c'erano "quattro trials randomizzati i cui risultati non erano stati ancora pienamente pubblicati". "Perchè," si chiedeva, "sono obbligato a prendere una decisione sapendo che l'informazione esiste, ma non è disponibile?" E concludeva scrivendo che i "risultati della ricerca dovrebbero essere facilmente accessibili alle persone che hanno bisogno di prendere decisioni sulla propria salute."



La storia di Alessandro Liberati dà un volto umano ai danni causati dal non rendere pubblici i dati della ricerca.(2) Negli USA, nel 2003, i National Institutes of Health (NIH) hanno pubblicato una dichiarazione sulla condivisione dei dati provenienti da ricerche da essi finanziate: "è essenziale per una rapida traslazione della ricerca in conoscenze, prodotti e procedimenti necessari a migliorare la salute." Da cui la richiesta per tutti i ricercatori alla ricerca di finanziamenti superiori a 500.000 \$ di includere nella richiesta un piano per la condivisione dei risultati. Non è facile assegnare una data d'inizio all'attuale campagna per migliorare l'accesso ai dati della ricerca, ma questa dichiarazione dei NIH potrebbe averne segnato l'avvio. L'iniziativa ha ora assunto carattere globale e coinvolge governi (quelli dell'Unione Europea per esempio), agenzie regolatorie (come l'Agenzia Europea del Farmaco, EMA), agenzie che finanziano la ricerca (Inserm, Wellcome Trust, UK Medical Research Council, NIH, Banca Mondiale e altre) e varie coalizioni di ricercatori. Tutti dicono che una maggiore condivisione accelererà l'innovazione, aumenterà la fiducia del pubblico e migliorerà la salute. Tutti chiedono non solo pieno accesso ai risultati aggregati, ma anche ai dati individuali, nel rispetto della privacy.(3)

Anche le riviste mediche salgono sul treno della trasparenza. Aveva cominciato *Annals of Internal Medicine* nel 2007,(4) seguito dal *BMJ* nel 2009.(5) Nel 2012 fece un passo in più e pose come condizione per la pubblicazione di un trial la possibilità da parte degli autori di rendere disponibili dati individuali su richiesta di altri ricercatori.(6) Nel giugno del 2013, il *BMJ* e *PLOS Medicine* hanno appoggiato l'iniziativa RIAT (Restoring Invisible and Abandoned Trials) per la pubblicazione dei trial nascosti o pubblicati in maniera incompleta o inaccurata, da parte degli stessi ricercatori iniziali o di altri disposti a rianalizzare i dati, spesso resi disponibili dopo azioni legali.(7) Infine, nel gennaio 2013, è stata lanciata la campagna AllTrials ([www.alltrials.net/](http://www.alltrials.net/)), cui ha aderito fin dall'inizio anche NoGraziePagoIo. Lo slogan della campagna è "All trials registered, all results reported" ("registrare tutti i trial, rendere noti tutti i risultati").

Anche alcune multinazionali farmaceutiche stanno rispondendo a queste iniziative, in risposta alle pressioni e alle critiche dell'opinione pubblica. La GSK, per esempio, ha lanciato un portale online che fornisce una lista degli studi finanziati che sono stati approvati, ma non pubblicati, o presentati per pubblicazione ([www.gsk.com/explore-gsk/how-we-do-r-and-d/data-transparency.html](http://www.gsk.com/explore-gsk/how-we-do-r-and-d/data-transparency.html)). I dati di tutti questi studi sono a disposizione dei ricercatori intenzionati ad analizzarli e a pubblicarne i risultati, dopo eventuale approvazione da parte di un comitato indipendente. La GSK è anche tra i firmatari della campagna AllTrials. La Roche, dopo aver riconosciuto la fondatezza delle critiche sulla completezza e l'inaccuratezza dei dati sull'oseltamivir, ha annunciato che renderà i dati disponibili ai ricercatori interessati ad analizzarli ([www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2013-02-26.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2013-02-26.htm)). Medtronic, un'altra ditta multata per aver nascosto o alterato dati sui suoi prodotti, con successiva riduzione delle vendite, ha sperimentato un nuovo modello di pubblicazione dei dati in collaborazione con l'Università di Yale.(8) Ma vi sono anche ditte che oppongono resistenza. AbbVie e InterMune, per esempio, con l'appoggio dei lobbisti della Pharmaceutical Research and Manufacturers Association (PhRMA) degli Stati Uniti e della European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), hanno citato in giudizio l'EMA per prevenire la pubblicazione dei dati su due farmaci dietro richiesta di alcuni ricercatori. Nel maggio del 2013 il tribunale europeo ha emesso a questo proposito una sentenza provvisoria che blocca la liberazione dei dati fino a sentenza definitiva. Il quotidiano britannico *The Guardian* ha pubblicato, dopo esserne entrato in possesso, un memorandum interno di PhRMA e EFPIA; in esso si delinea una strategia volta a "mobilitare gruppi di pazienti perché esprimano preoccupazione sui rischi per la salute pubblica dovuti al riuso non scientifico dei dati" ([www.guardian.co.uk/business/2013/jul/21/big-pharma-secret-drugs-trials](http://www.guardian.co.uk/business/2013/jul/21/big-pharma-secret-drugs-trials)). Molte

associazioni di pazienti hanno ripudiato questa strategia e hanno riaffermato il loro sostegno alla piena accessibilità dei dati. Altre, per esempio lo European Aids Treatment Group, hanno riconosciuto di ricevere fondi dall'industria, ma hanno ugualmente aderito alla campagna per rendere pubblici tutti i dati. Finalmente, nel giugno del 2013, PhRMA ed EFPIA hanno reso noti i loro principi per la condivisione dei dati, chiedendo alle ditte aderenti di applicarli da gennaio 2014. Questi principi riguardano solo alcuni dati per alcuni ricercatori, mentre al pubblico si renderebbero accessibili solo dei riassunti; secondo i promotori della trasparenza, si tratterebbe di un ultimo tentativo per salvaguardare la segretezza almeno di una parte dei dati.

Nonostante gli ostacoli frapposti da alcune aziende farmaceutiche, è probabile che tutte le iniziative mirate a rendere i dati delle ricerche totalmente accessibili ai ricercatori, agli operatori della salute e al pubblico andranno a buon fine. Il pubblico è sempre più intollerante all'idea che gli interessi commerciali prevalgano su quelli della salute, ed è sempre più convinto che la ricerca sulla salute sia un bene comune. La campagna AllTrials diventa sempre più forte e vede aumentare progressivamente il numero di firmatari e di sostenitori. Invitiamo soci e simpatizzanti di NoGraziePagoIo che non l'avessero ancora fatto a firmare la petizione ed eventualmente a dare anche un piccolo contributo economico alla campagna.

Riassunto e traduzione di Adriano Cattaneo

1. Liberati A. An unfinished trip through uncertainties. *BMJ* 2004;328:531
2. Loder E. Sharing data from clinical trials: where we are and what lies ahead. *BMJ* 2013;347:f4794 <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4794?etoc=>
3. Gotzsche P. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials* 2011;12:249
4. Laine C, Goodman SN, Griswold ME, Sox HC. Reproducible research: moving toward research the public can really trust. *Ann Int Med* 2007;146:450-53
5. Groves T. Managing UK research data for future use. *BMJ* 2009;338:b1252
6. Godlee F, Groves T. The new BMJ policy on sharing data from drug and device trials. *BMJ* 2012;345:e7888
7. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ* 2013;346:f2865
8. Carragee EJ, Ghanaem AJ, Weiner BK, Rothman DJ, Bono CM. A challenge to integrity of spine publications: years of living dangerously with the promotion of bone growth factors. *Spine J* 2011;11:463-8

### In breve

#### **Le librerie dell'industria farmaceutica non sono facilmente accessibili**

Il BMJ riferisce una notizia data al 7° Congresso Internazionale sulla *peer review* e le pubblicazioni biomediche, tenutosi recentemente a Chicago.(1) I delegati al congresso sono stati informati sul fatto che i documenti interni dell'industria farmaceutica sono meno accessibili di quelli dell'industria del tabacco. Kay Dickersin, della Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health e della Cochrane Collaboration, sostiene che c'è bisogno di inserire questi documenti in librerie pubbliche, visto che si tratta di un bene comune come la salute. Dickersin e collaboratori hanno scrutinato PubMed ed Embase per trovare studi che usassero documenti interni delle ditte. Su 357 studi, il 90% parlava dell'industria del tabacco; di questi, il 99% si basava su documenti resi pubblici dopo azioni legali che avevano costretto l'industria a renderli pubblici, e quasi tutti gli studi erano stati realizzati con fondi governativi. Completamente diverso il quadro per l'industria del farmaco. I



ricercatori hanno trovato solo 20 articoli. Anche in questo caso il 90% si basava su documenti ottenuti per via legale, ma solo il 18% degli studi aveva ottenuto un finanziamento governativo. Kay Dickersin conclude sostenendo la necessità di una legge che renda pubblicamente accessibili tutti i documenti che riguardano la salute.

1. Banham L. Repository needed to improve access to drug company documents, conference hears. BMJ 2013;347:f5537 <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5537?etoc=>

### **I dati resi pubblici da Big Pharma sono solo una parte di quelli in suo possesso**

Questo studio pubblicato su PLoS Medicine compara le informazioni disponibili sui Clinical Study Reports (CSR), cioè le relazioni dettagliate sui trials clinici in possesso delle ditte farmaceutiche e rese disponibili volontariamente per questo studio, con quelle disponibili al pubblico nelle riviste mediche o nei documenti per la registrazione dei farmaci.(1) Gli autori hanno preso un campione di 101 trials su 16 farmaci e 1080 pazienti condotti tra il 2006 e il 2011. Per tutti i 101 trials era disponibile un CSR; per 86 vi era almeno un documento pubblico, per 65 almeno un articolo su riviste mediche, per 50 un documento per la registrazione del farmaco. I CSR fornivano informazioni complete sui risultati nell'86% dei casi, gli altri documenti combinati nel 39%. Considerando non solo i risultati, ma tutte le altre informazioni, i CSR raggiungevano una completezza variabile tra il 78% e il 100%, mentre i documenti pubblici andavano dal 20% al 53%. Tutte le differenze sono statisticamente significative e sono probabilmente sottostimate, visto che si tratta di un campione selezionato (dalle ditte) di CSR. Lo studio conferma che molti dati importanti dei clinical trials condotti da Big Pharma restano nascosti e che la richiesta di rendere pubblici tutti i dati è fondamentale in un'ottica di salvaguardia della salute. Ormai è chiaro che non si può più presumere di essere in grado di prescrivere un farmaco conoscendone tutti i rischi e i benefici.

1. Wieseler B, Wolfram N, McGauran N et al. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. PLoS Med 10(10): e1001526. doi:10.1371/journal.pmed.1001526  
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001526>

### **L'EMA dovrebbe rendere pubblici i suoi dati sui farmaci approvati negli ultimi 10 anni**

Association Internationale de la Mutualité, Health Action International Europe, International Society of Drug Bulletins, e Medicines in Europe Forum chiedono che l'EMA (European Medicines Agency) renda accessibili tutti i dati sui farmaci approvati negli ultimi 10 anni, e non solo quelli dei farmaci che saranno approvati dopo il 1 marzo 2014, come propone l'EMA stessa.(1) Le 4 associazioni sostengono che la misura debba essere retroattiva, che dovrebbe comprendere la maggioranza dei farmaci attualmente in uso, se si vuole che abbia effetti positivi sulla prescrizione e l'uso degli stessi, e quindi sulla salute. I 4 gruppi vorrebbero anche che l'EMA introducesse una definizione più rigorosa di "informazione commercialmente confidenziale" per garantire che la trasparenza sia la regola e non l'eccezione. Qualsiasi eccezione alla regola dovrebbe includere solo la rimozione di elementi specifici relativi alla privacy, e non la rimozione di intere sezioni dei documenti sui farmaci o addirittura di interi documenti. Infine, le 4 associazioni dicono che alcune ditte potrebbero usare la privacy come scusa per ridurre l'accesso ai dati, e ciò dev'essere evitato in tutti i modi.

1. Kmietowicz Z. European regulator is urged to release data on drugs approved in past 10 years. BMJ 2013;347:f5905 <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5905?etoc=>

### **Molte riviste mediche non obbligano ancora a registrare i trials clinici**

Per stabilire la percentuale di riviste mediche che richiedono la registrazione obbligatoria dei trials clinici per accettare un articolo, e per capire le ragioni per l'adozione o meno di tale regola volta a ridurre il bias di pubblicazione, gli autori di questo studio hanno inviato a un campione casuale di 200 riviste una richiesta per ricevere il testo completo delle istruzioni per gli autori e una valutazione di editori e caporedattori sul bias di pubblicazione.<sup>(1)</sup> Solo il 28% delle riviste (55) richiedono la registrazione obbligatoria dei trials clinici; un ulteriore 2% la incoraggia. Editori e caporedattori delle riviste che non la richiedono spiegano la loro riluttanza con la paura di essere superati dalle riviste rivali in termini di trials pubblicati, con il desiderio di non rifiutare articoli che potrebbero essere importanti (anche se il trial non è stato registrato), soprattutto per gli articoli provenienti da paesi in via di sviluppo, e con la percezione che queste norme non siano rilevanti per le loro riviste. In pratica, le piccole riviste vedono più danni che benefici derivare dall'applicazione della registrazione obbligatoria dei trials clinici.

1. Wager E, Williams P on behalf of the OPEN Project (Overcome failure to Publish nEgative fiNdings) Consortium. "Hardly worth the effort"? Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study. BMJ 2013;347:f5248 <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5248?etoc=>

### **Articolo completamente inventato e accettato da 157 riviste**

Un giornalista di Science si è inventato un articolo pieno di errori facilmente identificabili e l'ha inviato a 304 riviste "open access".<sup>(1,2)</sup> Riviste di questo tipo spuntano attualmente come funghi e danno la possibilità ai ricercatori di pubblicare i loro articoli, pagando somme ragionevoli ma a volte anche elevate per renderli accessibili liberamente e gratuitamente al pubblico. La proliferazione di queste riviste, della maggior parte delle quali non si conosce la qualità, potrebbe essere un fatto positivo per la divulgazione scientifica; ma si presta certamente a loschi affari, sia tra editori e redattori delle stesse, sia tra ricercatori senza troppi scrupoli. L'articolo in questione era totalmente falso: falsi gli autori (Ocorrafoo Cobange, per esempio), falsa la loro affiliazione (fantomatici istituti dei quali era facile scoprire l'inesistenza, come il Wassee Institute of Medicine), falsi i metodi (con difetti che sarebbero risultati evidenti a qualsiasi reviewer), falsi i risultati (la scoperta di proprietà antitumorali in una molecola estratta da un lichene), falsa la discussione (un'affermazione su un presunto effetto dose/risposta non evidenziato nei risultati). Per simulare una scarsa padronanza con l'inglese, il testo era stato tradotto in francese con Google Translator e poi ritradotto in inglese con lo stesso programma. Nonostante queste evidentissime debolezze, l'articolo è stato accettato da 157 riviste. E non solo da riviste di settore, come il Journal of Natural Pharmaceuticals, ma anche da riviste che nulla hanno a che fare con l'argomento, come il Journal of Experimental and Clinical Assisted Reproduction. Da notare che alcune delle riviste appartengono a editori rinomati come Sage e Elsevier. La rivista Sage che ha accettato l'articolo è il Journal of International Medical Research, con una fattura per 3100 \$. Il caporedattore, un professore emerito dell'Istituto di Psichiatria di Londra, si è preso tutta la responsabilità per l'errore. Invention Today è una rivista che Elsevier pubblica in India: nessuna spiegazione per l'accaduto. Circa un terzo delle riviste contattate sono pubblicate in India, un mercato evidentemente florido per l'open access, definito dall'autore della beffa un far west. Per fortuna l'autore ha subito ritirato tutti gli articoli accettati dalle 157 riviste, per evitare che tale presa in giro fosse pubblicata.

1. Bohannon J. Who's afraid of peer review? Science 2013;342:60-5

2. Hawkes N. Spoof research paper is accepted by 157 journals. BMJ 2013;347:f5975  
<http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5975?etoc=>

#### 4. Conflitti d'interesse all'EFSA

Ricordate la polemica che seguì la pubblicazione di un articolo di ricercatori francesi riguardante i danni (funzione di alcuni organi, tumori, morte) che il mais OGM della Monsanto, con l'erbicida Roundup della stessa ditta, causerebbero a topi di laboratorio?(1) Lo studio era importante perché sottoponeva i topi a due anni di osservazione, con i primi tumori che apparivano dopo 4-7 mesi, mentre gli studi precedenti realizzate dai produttori di semi OGM duravano in media 90 giorni. Molti ricercatori, al soldo delle compagnie, scrissero che lo studio francese era inaffidabile. Ma fu soprattutto il parere dell'EFSA (European Food Safety Authority) a contare. L'EFSA catalogò lo studio come inadeguato dal punto di vista del disegno, dell'analisi e della stesura.(2) Ma anche l'EFSA aveva un conflitto d'interesse. Era stata l'agenzia, infatti, a pubblicare nel 2008 il parere positivo che aveva poi portato l'Unione Europea (UE) ad autorizzare l'uso del mais OGM.(3) Accettare come valido lo studio francese sarebbe stato come ammettere che il parere del 2008 era sbagliato; o come tagliare il ramo su cui l'EFSA sedeva indisturbata da anni. Il fatto è che EFSA stava disapprovando una ricerca molto più rigorosa di quelle che anni prima aveva approvato.

Ma come nota un recente articolo,(4) non è la prima volta che l'EFSA dimostra di stare dalla parte dell'industria e di essere affetta da pericolosi conflitti d'interesse. Poco tempo fa abbiamo raccontato in questa newsletter il caso di Diána Bánáti, che mentre era a capo del comitato di gestione dell'EFSA intratteneva dolci relazioni con l'ILSI (International Life Sciences Institute) un think tank dell'industria degli alimenti (e non solo) che ha sede a Bruxelles, dove mette in atto azioni di lobby sulla Commissione Europea (CE); da aprile 2010 ne era addirittura entrata a far parte del consiglio d'amministrazione. Per questa ragione, nell'ottobre del 2010 alcuni parlamentari europei, spalleggiati da associazioni di cittadini, chiesero che rinunciasse alla sua carica, che deteneva dal 2008. La Bánáti, invece, si dimise dall'ILSI e mantenne il suo posto all'EFSA. Ma improvvisamente, a maggio 2012, si dimise dall'EFSA e fu assunta dall'ILSI come direttore esecutivo. Un tipico caso di quelle che gli inglesi chiamano revolving doors (porte girevoli).

Per tornare agli OGM, nel 2010, 12 dei 21 esperti del gruppo di lavoro dell'EFSA che doveva esprimere pareri tecnici su richiesta della CE erano affetti da conflitti d'interesse. Nel 2011, il difensore civico dell'UE aveva accettato una lamentela nei confronti di Suzy Renckens, coordinatrice scientifica del gruppo di lavoro fin da quando era stato formato nel 2002. La Renckens aveva lasciato l'EFSA nel 2008 ed era stata subito assunta da Syngenta, una ditta di biotecnologie. Il difensore civico espresse parere sfavorevole su questa mancanza di regole solo tre anni dopo i fatti. Ma l'episodio, non unico, costrinse il parlamento UE a posticipare l'approvazione del budget dell'EFSA. Dopo che la corte di giustizia dell'UE aveva confermato il parere del difensore civico confermando la mancanza di regole contro i conflitti d'interesse, l'EFSA fu costretta a darsi un regolamento. Purtroppo, pur rappresentando un miglioramento rispetto al far west precedente, il nuovo regolamento non è a tenuta stagna e permette ancora dei conflitti d'interesse. Nel 2012, l'EFSA ha applicato il nuovo regolamento per rinnovare i componenti di otto gruppi di esperti. Molti di quelli che avevano conflitti di interesse hanno dovuto fare le valigie. Ma altri sono rimasti, sia alcuni che continuano a collaborare con l'ILSI sia altri che continuano a ricevere fondi dall'industria.(5)

La permanenza di conflitti d'interesse, in realtà, dipende da un peccato originale iscritto nello statuto di fondazione dell'EFSA, che prevede che i membri del comitato di gestione debbano rappresentare i consumatori e altri interessi della catena alimentare. Se tra questi "altri interessi" si includono i produttori, primari e secondari, e i distributori di alimenti, è normale che persistano conflitti d'interesse. Il problema non lo può

quindi risolvere l'EFSA; devono essere il Parlamento UE e la CE a cambiare lo statuto per impedire all'industria di avere un posto nella stanza dei bottoni.

Il problema è che, se anche cambiasse lo statuto (e ci vorranno anni, ammesso e non concesso che accada), alcuni dei danni già causati resterebbero. Per esempio, e per restare in tema OGM, gli standard per la valutazione del rischio sono stati sviluppati da Harry Kuiper, un esperto del gruppo di lavoro dal 2003 al 2012. Durante questo periodo, Kuiper ha continuato a mantenere rapporti con l'ILSI. Nel 2012 se n'è andato perché il suo contratto non è stato rinnovato causa conflitti d'interesse; ma i suoi standard di valutazione del rischio restano, e potete giurarci che sono favorevoli all'industria. Esempi simili si potrebbero fare per altri campi. Per esempio per i livelli tossici di sostanze chimiche negli alimenti, per i quali l'EFSA usa definizioni proposte da gruppi di esperti tra i quali oltre la metà ha rapporti con l'onnipresente ILSI. Oppure per i pesticidi, per la tossicità dei quali l'EFSA raccomanda di valutare solo i risultati di studi effettuati usando pratiche di laboratorio certificate. Peccato che queste pratiche di laboratorio siano quelle usate dall'industria e che la raccomandazione di usare solo quelle provenga da un gruppo di esperti che ha rapporti con l'industria.

Nel novembre del 2012, gruppi di cittadini e di agricoltori si sono riuniti davanti alla sede dell'EFSA a Parma per chiederne una riforma. Le loro richieste erano cinque:

1. Porre termine alla dipendenza dall'industria per quanto riguarda la ricerca e il suo finanziamento. Se nel frattempo una ricerca è finanziata dall'industria, si deve costruire una barriera tra quest'ultima e i ricercatori, in modo da garantire che questi lavorino in piena indipendenza.
2. Prevenire i conflitti d'interesse. Le persone che hanno legami con l'industria devono essere escluse da tavoli e comitati dove si prendono decisioni e si sviluppano politiche. Le violazioni di questo principio, sancite da un organismo indipendente, dovrebbero essere severamente punite.
3. Stabilire un rigoroso codice di condotta per la ricerca scientifica. In particolare, ci dovrebbe essere totale trasparenza su come si cercano e si valutano le evidenze usate per prendere decisioni.
4. Migliorare la trasparenza e la rendicontazione. Tutti i dati e le informazioni, comprese quelle economiche, devono essere accessibili a tutti coloro che lo richiedono.
5. Assicurare un'ampia partecipazione nel processo decisionale. Dato che le decisioni devono prendere in considerazione aspetti sociali, economici ed etici, oltre a quelli tecnici, non si può lasciare ai soli esperti la responsabilità di prenderle.

Non vi sembra che queste richieste potrebbero essere anche le nostre per quanto riguarda la ricerca, le decisioni e le politiche di salute?

A cura di Adriano Cattaneo

1. Séralini GE, Clair E, Mesnage R et al. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem Toxicol* 2012;50:4221–31
2. European Food Safety Authority (EFSA). Final review of the Séralini *et al.* (2012a) publication on a 2-year rodent feeding study with glyphosate formulations and GM maize NK603 as published online on 19 September 2012 in *Food and Chemical Toxicology*. *EFSA J* 2012;10:2986
3. European Food Safety Authority (EFSA) GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials. Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials. *Food Chem Toxicol* 2008;46(Suppl 1):S2–70
4. Robinson C, Holland N, Leloup D, Muilerman H. Conflicts of interest at the European Food Safety Authority erode public confidence. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:717-20
5. Corporate Europe Observatory (CEO). Conflicts of interest still evident on new EFSA expert panels [press release]. 2012

## In breve

### **Bevande energetiche e alcol: la ricerca finanziata dall'industria minimizza i danni**

Mescolare alcol a una bevanda energetica è un'usanza popolare, ma con quali e quanti rischi?(1) In alcuni paesi circa il 40% della gente si intossica con miscele di queste bevande il venerdì e il sabato sera. Un'indagine italiana mostra che l'85% degli studenti di una Facoltà di Medicina riferisce il consumo di bevande energetiche mescolate con alcol nel mese precedente l'inchiesta.(2) Sembra che ciò permetta di bere di più e di raggiungere livelli più elevati di intossicazione alcolica. Ma sembra anche essere associato a comportamenti più aggressivi, a incidenti, a sintomi di dipendenza dall'alcol, a guida pericolosa e a sesso non protetto. Molte ricerche, però, traggono conclusioni rassicuranti. Peccato che tutte queste ricerche siano finanziate dall'industria delle bevande energetiche e in particolare dalla Red Bull. Quando presentano i loro risultati in congressi internazionali su alcol e bevande energetiche, i ricercatori non rivelano i loro conflitti d'interesse (e la platea non lo richiede)

1. Miller P. Energy drinks and alcohol: research supported by industry may be downplaying harms. BMJ 2013;347:f5345 <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5345?etoc=>
2. Oteri A, Salvo F, Caputi AP, Calapai G. Intake of energy drinks in association with alcohol beverages in a cohort of students of the School of Medicine of the University of Messina. Alcohol Clin Exp Res 2007;31:1677-80

## **5. Chi è il nemico dell'ECM? Il conflitto d'interessi o il bias?**

I crediti ECM sono richiesti agli operatori sanitari per continuare ad esercitare la professione. Negli USA, nel 2011, il 75% dei providers di crediti ECM ricevevano sostegno finanziario e tecnico dall'industria della salute, con Big Pharma in prima fila. Un recente articolo del JAMA si chiede se questo sostegno presenti più problemi per l'implicito conflitto d'interessi o per il bias, cioè la sistematica inaccuratezza delle informazioni, che vi è associato.(1) Gli autori pensano che il bias abbia effetti più gravi e che prevenirlo sia perciò più importante che prevenire il conflitto d'interessi. Da informazioni inaccurate, infatti, derivano non solo pratiche errate da parte degli operatori di quei corsi ECM, ma anche linee guida e politiche errate che hanno effetti a più ampio raggio.

Ma cominciamo dalla definizione di bias. Significa presentare informazioni, trarre conclusioni e fare raccomandazioni che non sono scientificamente valide o che per lo meno non sono sostenute da robuste evidenze. Secondo gli autori, non tutti i conflitti d'interesse portano a bias, almeno in linea teorica. E non tutte le dichiarazioni di conflitti d'interesse da parte di docenti in corsi ECM portano a valutare correttamente l'eventuale bias. A sostegno di queste affermazioni, vi sono studi che mostrano come la dichiarazione di conflitti d'interesse possa essere controproducente, cioè portare i discenti a considerare errati i risultati di studi metodologicamente corretti.(2,3) Inoltre, il conflitto d'interesse dei docenti potrebbe essere destinato a diminuire; molti providers di ECM, negli USA, cominciano a non accettare docenti proposti dall'industria e finanziamenti dalla stessa, oppure chiedono che questi finanziamenti siano versati in un fondo generale non condizionato.

Sempre secondo gli autori, sono più deboli le attuali misure di salvaguardia contro il bias. Pochi sono i providers che controllano i testi e le presentazioni dei docenti prima che il corso abbia inizio. Pochi chiedono a posteriori l'opinione dei discenti, ammesso che questi siano in grado di identificare un bias. Quando sono stati usati dei



questionari a questo scopo, le poche opinioni espresse dai discenti sono sempre state generiche ("dati incompleti", "presentazione non equilibrata") e insufficientemente dettagliate nei riguardi di eventuali bias. Uno studio suggerisce che chiedere ai discenti, prima che il docente inizi la sua lezione, di annotare specifiche manifestazioni di bias potrebbe essere utile.(4) Ma ciò implica sapere in anticipo cosa osservare, e i providers non sono attualmente in grado di farlo.

Che fare? La soluzione potrebbe essere una maggiore diffusione e una costante applicazione di uno spirito critico che attualmente non esiste o è molto limitato. Si potrebbe pensare a delle checklist simili a quelle che si usano per l'analisi critica di un articolo scientifico; ma diffonderne l'uso per la lettura non è facile, lo è ancor meno per la partecipazione a un corso. Tuttavia, il sapere che alcuni discenti dispongono di tali strumenti potrebbe indurre i docenti ad indulgere meno al bias. Per queste checklist gli autori propongono domande come: si comparano i farmaci per gestire una malattia con i migliori presenti sul mercato e con altre opzioni non farmacologiche? Si elencano vantaggi e svantaggi? Si usano revisioni sistematiche e meta-analisi? Si discutono i limiti dei risultati? Si omettono informazioni importanti? Ma siamo ancora nel campo delle ipotesi; nessuno ha ancora sviluppato e testato strumenti di questo tipo. L'ideale sarebbe comunque combinare strumenti di questo tipo con un controllo preliminare dei testi e delle diapositive dei docenti da parte di esperti sull'argomento. Ma è fattibile?

Riassunto e traduzione di Adriano Cattaneo

1. Lo B, Ott C. What Is the Enemy in CME, Conflicts of Interest or Bias? JAMA 2013; doi:10.1001/jama.2013.221227 Published online August 19, 2013
2. Loewenstein G, Cain DM, Sah S. The limits of transparency: pitfalls and potential of disclosing conflicts of interest. Am Econ Rev 2011;101:423-8
3. Kesselheim AS, Robertson CT, Myers JA et al. A randomized study of how physicians interpret research funding disclosures. N Engl J Med 2012;367:1119-27
4. Goldfarb E, Baer L, Fromson JA et al. Attendees' perceptions of commercial influence in non-commercially funded CME programs. J Contin Educ Health Prof 2012;32:205-11

## 6. Perché non possiamo avere fiducia nelle linee guida\*

Nel 1994 un piccolo gruppo di studiosi stabilì che tutte le donne che avevano una densità ossea inferiore a 2,5 deviazioni standard rispetto alla norma erano osteoporotiche e quelle con densità fra -1.0 e -2.5 osteopeniche. Dopo quella data l'osteoporosi divenne una malattia universalmente riconosciuta. Anche se quel livello di densità ossea doveva avere solo un valore epidemiologico, divenne di fatto la soglia per un intervento farmacologico sempre più diffuso. La decisione venne presa ad un meeting organizzato a Sheffield (UK) dall'OMS con il supporto finanziario di Rorer, Sandoz e Smith-Kline-Beecham, aziende con forti interessi commerciali nel campo delle malattie metaboliche dell'osso ([www.bmj.com/rapid-response/2011/11/01/drugs-pre-osteoporosis-example-prejudice-based-medicine](http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/01/drugs-pre-osteoporosis-example-prejudice-based-medicine)). Anche se non sembra corretto un intervento farmacologico sulla sola scorta di un valore di cut-off arbitrario, da quel giorno in poi (quasi) tutti lo hanno fatto. Che fare quando le linee guida suggeriscono un comportamento che non ci trova d'accordo? La maggior parte dei medici si adegua perché così fan tutti o per potersi giustificare in caso di problemi legali.

All'inizio degli anni '90, per esempio, si prescriveva una dose elevata di steroidi in caso di trauma al midollo spinale, in base alle linee guida di allora. Queste erano in gran parte sostenute da una revisione della Cochrane Collaboration che aveva affidato a un solo revisore la raccolta dei dati. Costui, Michael Bracken, aveva dichiarato di essere



stato occasionale consulente di Pharmacia e Upjohn, noti produttori di steroidi. Fu anche l'autore principale dello studio di riferimento per la revisione Cochrane sull'uso di steroidi nei traumi spinali, pubblicato dal NEJM nel 1990. Molti neurochirurghi espressero allora il loro scetticismo su questo trattamento che esponeva pazienti in condizioni critiche a complicanze infettive potenzialmente fatali. Nel 2003, un neurochirurgo dell'Illinois, FH Geisler volle provare a rianalizzare i dati del lavoro di Braken, ma questi rifiutò di fornire i dati completi della ricerca. I due si ritrovarono l'anno successivo ad un Congresso in Florida. Una votazione cui parteciparono 1000 specialisti confermò l'approvazione delle linee guida sull'uso di steroidi solo da parte del 21%, dato che scese ad un magro 11% dopo il dibattito fra i due contendenti. Solo il 6% votò per mantenere la raccomandazione nelle linee guida. Alla domanda se avrebbero comunque prescritto gli steroidi in futuro, il 60% rispose di sì, motivando la scelta apparentemente contraddittoria con la paura di rivele legali o con l'assenza di comportamenti alternativi. Un nuovo studio su pazienti con trauma cranico dimostrò successivamente che su 100 pazienti trattati con steroidi ad alte dosi la mortalità era 3 volte più alta che in quelli trattati con placebo. Geisler calcolò allora che abbandonando le linee guida si sarebbero potute salvare 300 persone l'anno. Negli atti dell'ultimo congresso USA di neurochirurgia, pubblicati nel marzo 2013, si è sostenuta alla fine l'inutilità degli steroidi ad alte dosi nei traumi del midollo spinale, comportamento, si sottolinea, che pone a rischio il paziente per effetti collaterali importanti, incluso il decesso ([www.newrepublic.com/article/national-institutes-health-fred-geisler-spinal-cord](http://www.newrepublic.com/article/national-institutes-health-fred-geisler-spinal-cord)).

Le linee guida sono in genere redatte da un comitato di esperti appartenenti a Società Scientifiche interessate all'argomento. Una recente indagine ha verificato che il 71% dei coordinatori del panel di esperti ha conflitti di interesse, percentuale che sale al 90.5% se si considerano tutti i singoli componenti delle commissioni. Questo può produrre linee guida falsate con effetti amplificati dovuti all'elevato consenso da parte degli aderenti alle Società Scientifiche, che considerano le linee guida stesse come uno standard di cura che può essere usato come giustificativo in caso di problemi legali (anche da parte di chi non le approva dal punto di vista teorico). Va ricordato infine che nominare un farmaco nelle linee guida vuol dire spesso favorirne l'ingresso nei prontuari terapeutici ufficiali.

La trombolisi con alteplase fu introdotta nel 1995 dimostrando che riduceva del 13% il rischio assoluto di disabilità (ma non la mortalità). La procedura, da effettuarsi nelle primissime ore dopo la comparsa dei sintomi, venne accolta con enorme favore dalle Società Scientifiche interessate, che adottarono il farmaco come standard di cura, affermando che il suo uso può salvare vite umane. Questa affermazione venne confutata più tardi in una revisione apparsa sul BMJ. L'autrice sosteneva che non vi fossero studi che supportavano una ridotta mortalità. Qualche anno dopo alcuni neurochirurghi americani, che avevano nuovamente parlato di vite umane salvate dal farmaco, furono costretti a ritrattare l'affermazione nelle stesse pagine del New York Times, che aveva pubblicato l'intervista. Da un'analisi condotta nel 2012 si vede come solo due RCT sui 12 pubblicati sull'uso dell'alteplase abbiano dimostrato benefici, mentre cinque sono stati interrotti per evidente inefficacia, elevata mortalità e aumento di eventi emorragici ([www.thennt.com/nnt/thrombolytics-for-stroke/](http://www.thennt.com/nnt/thrombolytics-for-stroke/)). Il principale di questi studi non è stato però preso in considerazione dalle linee guida del 2011. Secondo un'indagine del 2005 condotta su oltre 1000 specialisti in medicina d'urgenza, il 40% riteneva l'alteplase poco raccomandabile, anche se usato in stretta osservanza temporale come prescritto dalle linee guida, poiché gli eventi emorragici sono molto probabili e l'efficacia non sempre sicura. Una revisione Cochrane del 2009 rileva come gli eventi emorragici siano quadruplicati e l'aumento di mortalità considerevole (circa il 30%). Nonostante ciò è sorprendente come le linee guida del febbraio 2013 adottate da tre società scientifiche USA, Medicina d'Urgenza, Neurochirurgia e Cardiologia, assegnino il

grado A di evidenza all'uso dell'alteplase nello stroke. Ancora una volta un'inchiesta online fra 548 specialisti in medicina d'urgenza confermava la scarsa considerazione della procedura, approvata solo dal 16% degli intervistati. Ma alcuni degli autori principali delle linee guida sconfessavano questi dati sostenendo che il consenso era pressoché unanime e i dissenzienti un'esigua minoranza.

Com'è possibile una tale dicotomia interpretativa? Curt Furberg, già metodologo presso la FDA, ha dichiarato al BMJ che queste apparenti contraddizioni possono derivare da un uso sconsiderato dell'analisi per sottogruppi. Quando i dati sono eterogenei è possibile evidenziare i benefici del farmaco selezionando singoli sottogruppi di pazienti, magari giocando sul tempo trascorso fra l'inizio dell'evento ischemico e la terapia. In questo modo è possibile far dire ai numeri ciò che si vuole, o quasi. Negli USA si sta implementando una rete di ospedali "certificati ictus" che consente di risparmiare tempo inviando là le autoambulanze. L'ASA (American Stroke Association) sta lavorando per questo con cospicui finanziamenti da parte delle ditte farmaceutiche produttrici dell'alteplase (Genentech, Boeringer e Novo Disk). Nel redigere le linee guida del 2008, l'associazione dei cardiologi americani (AHA) afferma di aver fatto ogni sforzo per evitare il conflitto d'interessi, ma anche così ben 13 su 15 autori avevano legami con le aziende ricordate. L'Institute of Medicine (IOM) ha ribadito nel 2010 che le linee guida ideali dovrebbero essere formulate da soggetti privi di conflitti d'interesse o, in alternativa, che lo sia almeno la metà di chi le ha redatte. In alcuni casi gli autori delle linee guida non hanno apparentemente conflitti d'interesse con le aziende farmaceutiche, ma ricevono finanziamenti da fondazioni come FERNE (Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies). Quest'ultima, nel 2008, ha presentato una dichiarazione dei redditi da cui si deduce che il 98% delle sue entrate provengono dalle aziende produttrici di alteplase (50 mila\$ solo da Genentech). Il presidente di FERNE è un fiero sostenitore dell'alteplase.

Molte sono le linee guida inficiate da conflitti d'interesse apparse negli ultimi anni. Nel 2006 un articolo del NEJM invitava alla cautela nell'uso dell'EPO in pazienti con insufficienza renale; quelli trattati più aggressivamente infatti erano esposti a maggiore mortalità e ricorso alla dialisi. Nonostante ciò le linee guida del 2007 della NKF (National Kidney Foundation), che riceve milioni di dollari di donazioni dalle ditte che commercializzano l'EPO, raccomandava ancora l'uso aggressivo del farmaco. Nel 2004 cambiano le linee guida sul trattamento dell'ipercolesterolemia espandendo a dismisura il numero delle persone da trattare farmacologicamente. Non sorprende che solo uno degli autori non avesse conflitti d'interesse con i produttori di statine, come denunciò tra gli altri John Abramson, l'autore del best seller *Overdosed America*, firmando una petizione al National Institute of Health. Queste e altre linee guida continuano ad essere seguite nonostante le evidenze contrarie perché si preferisce la comodità di attenersi allo standard di cura. Come dicono gli americani di fronte ad eventi inspiegabili, quando la merda colpisce il ventilatore possiamo sempre giustificarci dicendo che è proprio quello che volevamo fare e che stanno facendo tutti, anche se quello che fanno tutti non è affatto piacevole.

\* Lenzer J. Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ* 2013;346:f3830

<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3830?etoc=>

Libera traduzione e commento di Giovanni Peronato

Per approfondire e per un giudizio 'meditato' su alteplase,

[www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/CO-200309-5\\_608.pdf](http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/CO-200309-5_608.pdf)

Sull'ampliamento dei soggetti da trattare farmacologicamente,

[www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/4e6863fd18877.pdf](http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/4e6863fd18877.pdf)

Sulle linee guida per il trattamento dell'anemia nelle malattie renali, [www.nograziepagoio.it/IL%20TROPPO%20STROPPIA\\_Peronato.pdf](http://www.nograziepagoio.it/IL%20TROPPO%20STROPPIA_Peronato.pdf)

Sul rapporto controverso tra linee guida ed evidence based medicine, [www.nograziepagoio.it/LG%20sono%20EBM\\_Peronato.pdf](http://www.nograziepagoio.it/LG%20sono%20EBM_Peronato.pdf)

### In breve

#### **La medicina basata sulle evidenze diventa più vecchia ma non più saggia?**

Nel 1995 David Sackett condusse uno studio su un ospedale inglese da cui risultò che il 53% dei pazienti aveva ricevuto un trattamento basato su RCT e il 29 % su evidenze non sperimentali ma convincenti. Diciotto anni dopo lo studio è stato ripetuto con le stesse modalità, stesso ospedale e stesso numero di pazienti,(1) rilevando che il 22% dei pazienti aveva ricevuto un trattamento in base a RCT mentre il 61% secondo convincenti evidenze non sperimentali. Il risultato viene interpretato in base alla maggiore importanza assunta dalle decisioni dettate dal buon senso comune, non proprio per una sconfitta della EBM. In ogni caso, nonostante il numero elevato di RCT prodotti negli ultimi anni la medicina sembra essere invecchiata senza diventare più saggia.

1. Chapman G, Talbot N, McCartney D, Tippet V, Burch D. Evidence based medicine: older, but no better educated? Lancet 2013; 382:1484

## **7. Il matrimonio con Big Pharma si è concluso con il divorzio\***

Vi ricordate tutta la discussione sulla Guidance (Guidance on Collaboration between Healthcare Professionals and the Pharmaceutical Industry and Clinical Trial Transparency)? Siamo intervenuti anche come NoGrazie con una lettera sul BMJ e ne ha scritto estesamente Guido Giustetto su Dialogo sui Farmaci (2012;3:136-8). Si trattava di un tentativo di redigere e approvare una guida per un partenariato fra medici e industria farmaceutica. Il BMJ aveva dato spazio editoriale all'iniziativa promossa dal gruppo ESHLSG (Ethical Standards in Health and Life Sciences Group) supportato da 19 sigle (organizzazioni sanitarie e aziende farmaceutiche). La rivista stessa ospitava poi una marea di critiche, compresa la nostra, sia di singoli medici che di personaggi di spicco come Ben Goldacre (l'autore di Bad Science e di Bad Pharma). Quest'ultimo aveva di contro lanciato la campagna Bad Guidelines (<http://badguidelines.org>) chiedendo a gran voce il ritiro del documento. Uno dei passaggi della Guidance, tra i più criticati, è stato quello relativo al ruolo educativo dell'industria attraverso i rappresentanti del farmaco. Non occorre dire che molti sono insorti ribattendo che non si può gabbare per educazione sanitaria quello che è puro marketing.

Il Lancet, che originariamente aveva sottoscritto la Guidance, si era successivamente ritirato, e ve l'abbiamo raccontato in una precedente newsletter ([www.nograziepagoio.it/Lancet%20ritira%20il%20sostegno%20alla%20Guida%20sulla%20collaborazione%20tra%20medici%20e%20industria%20del%20farmaco\\_Cattaneo\\_2013.pdf](http://www.nograziepagoio.it/Lancet%20ritira%20il%20sostegno%20alla%20Guida%20sulla%20collaborazione%20tra%20medici%20e%20industria%20del%20farmaco_Cattaneo_2013.pdf)). L'Associazione Medica Britannica (BMA), che pure inizialmente aveva approvato il documento, si era poi dissociata, mentre il BMJ non aveva mai appoggiato l'iniziativa nel suo complesso, ma solo la parte relativa alla trasparenza dei trial clinici (<http://www.alltrials.net/>). I 18 membri del gruppo rimasti in corsa hanno concordato di rivedere la Guidance e fino a poco tempo fa nel sito di ESHLSG il testo del documento era preceduto da una scritta in rosso "under review". Sembrava che le modifiche dovessero essere concordate in un meeting a fine settembre, ma l'appuntamento è stato inspiegabilmente cancellato. Il vicepresidente di ESHLSG, Tim Evans, confidava al BMJ che il comitato organizzatore era allo sbando,

si era accorto che la Guidance non era emendabile e andava radicalmente cambiata. Lo stesso Evans giudicava ingenua la pretesa di combinare i complessi rapporti tra medici e industria con una semplice guida. In ogni caso, il comitato si è dato un nuovo appuntamento nel corso del 2014 per ridiscutere tutta la faccenda nella speranza di arrivare ad una qualche conclusione comune.

Peter Gøtzsche, che guida il Nordic Cochrane Group ed è autore del recentissimo "Deadly Medicines and Organised Crime: How Big Pharma has Corrupted Healthcare", sostiene che questa Guidance non potrà mai mettere d'accordo chi da una parte si spende per la salute pubblica con chi vede in essa un'occasione di profitto. Gli fa eco Ben Goldacre (il suo Bad Pharma è stato finalmente tradotto in italiano) sostenendo che la Guidance era stata stilata senza una vera discussione preventiva. Su una linea simile si è schierata la BMA, che aveva abbandonato il gruppo nel marzo 2012, aggiungendo che la Guidance era stata redatta troppo in fretta. Come mai allora così tante organizzazioni avevano firmato? Il gruppo ESHLSG ha lasciato la domanda senza risposta. Richard Horton aveva scritto in un editoriale sul Lancet nel febbraio 2013 che il documento era sostanzialmente una creatura della Farmindustria Britannica (ABPI). Quest'ultima aveva però prontamente smentito, anche se, a sentire altre fonti e testimonianze, il suo intervento presso le autorità governative sarebbe stato determinante per l'iniziativa stessa. Lo conferma indirettamente anche Ben Goldacre, asserendo che l'approvazione della Guidance farebbe gioco nel ricreare quel clima di fiducia che l'industria farmaceutica ha contribuito a spezzare.

\* Arie S. Working with the Drug Industry How a marriage with big pharma ended in divorce. BMJ 2013;347:f6062

Traduzione e adattamento di Giovanni Peronato

### In breve

#### **Il parere di Ben Goldacre**

Sul divorzio di cui sopra ha espresso il suo punto di vista sul BMJ anche Ben Goldacre, assieme a due coautori.<sup>(1)</sup> Essi ribadiscono che la Guidance conteneva gravi distorsioni dei fatti. Affermava, per esempio, che tutte le informazioni sui trials clinici condotti dall'industria sono accessibili al pubblico. Sappiamo che non è vero: le migliori stime disponibili ci dicono che di circa la metà dei trials non sappiamo nulla. Affermava che vi è un robusto quadro di regole che impone la pubblicazione dei dati. Anche questo non è vero: non esiste in nessun paese una legge che obblighi a rendere pubblici tutti i risultati di tutte le ricerche. Affermava che è impossibile pubblicare i risultati dei trials sulle maggiori riviste senza rendere noti tutti i risultati. Falso: solo la metà dei trials pubblicati in riviste con alto impatto sono adeguatamente registrati e il 25% non sono proprio registrati. Eccetera. Con questa serie di falsità, non si capisce proprio come riviste e associazioni importanti abbiano inizialmente sottoscritto la Guidance. Ben Goldacre l'ha chiesto; quasi tutti non si sono degnati di rispondere, i pochi che hanno risposto l'hanno fatto in maniera confusa. Inoltre, non esistono verbali delle riunioni dove la Guidance è stata discussa e approvata, non c'è una lista dei presenti né delle persone che hanno materialmente firmato l'accordo, e ovviamente non ci sono informazioni su chi ha pagato il tutto. Tutto ciò è molto strano. Ed è una vergogna.

1. Goldacre B, Carroll D, Hall E. Guidelines for collaboration with industry should be transparent. BMJ 2013;347:f6100 <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f6100?etoc=>

## **La rottura della partnership tra un istituto di ricerca e un'industria farmaceutica**

Il non raggiunto accord tra l'Istituto Mario Negri (IMN) e la GlaxoSmithKline (GSK) su un importante progetto di ricerca porta alla luce sfide importanti per le partnerships tra pubblico e privato.(1) L'IMN ha deciso di non partecipare a un progetto per affrontare la resistenza agli antibiotici a causa dei rigidi accordi legali e nei confronti della confidenzialità dei dati imposti dalla GSK, del fatto che la stessa controllava il disegno della ricerca e l'accesso ai dati. Secondo l'IMN ciò non era accettabile in un progetto finanziato in parte da fondi pubblici. Secondo la GSK, invece, all'IMN era stato concesso anche troppo, in comparazione con precedenti ricerche. Il progetto che è diventato pomo della discordia doveva durare 7 anni, dal 2013, con un costo di 195 milioni di euro. Doveva coinvolgere tre aziende farmaceutiche e 16 centri di ricerca pubblici o non profit. Il primo composto da studiare era un prodotto GSK, promettente per la terapia di batteri multiresistenti. Doveva essere testato su pazienti arruolati in numerosi centri europei che garantivano rapidità di risultati per il bene dei pazienti. Secondo altri partners, le condizioni imposte da GSK potevano essere accettate proprio per questa speranza di benefici per molti pazienti. Altri due partners, invece, hanno deciso di non partecipare per altre ragioni. Ma l'IMN è stato l'unico a ritirarsi per un fondamentale disaccordo sulla gestione del progetto.

1. Jack A. Compound interests: how a partnership between academics and a drug company came unstuck. BMJ 2013;347:f5356 <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5356?etoc=>

## **Cina: nubi sulla ricerca farmacologica**

Un articolo del New York Times pubblicato online il 22 luglio 2013 riferisce che i dirigenti della multinazionale britannica GlaxoSmithKline (GSK) erano stati avvisati due anni fa sui problemi cui stava andando incontro la ditta nel suo centro cinese di ricerca e sviluppo, con potenziali rischi finanziari e legali.(1) Il New York Times ha avuto accesso a un documento riservato del novembre 2011 che sembra indicare come i problemi per GSK vadano oltre eventuali pratiche immorali di marketing, al centro dello scandalo attuale, e si estendano al centro di ricerca che GSK ha creato a Shanghai per lo sviluppo di farmaci neurologici. Fin dal 2006, 13 delle 20 maggiori multinazionali del farmaco hanno creato centri di ricerca e sviluppo in Cina. La ragione è molto semplice: costa meno. Ma comporta anche qualche rischio. Per esempio, nel caso di GSK, sembra che i ricercatori non abbiano riportato in modo trasparente, come sarebbe successo in Gran Bretagna per esempio, i risultati dei loro esperimenti su topi per un nuovo farmaco, l'ozanezumab, già in fase di test sull'uomo per il trattamento della sclerosi multipla e della malattia di Lou Gehrig. Questo per la ricerca è una specie di peccato mortale, perché potrebbero esserci in animali effetti dannosi che renderebbero più prudente la sperimentazione sull'uomo. Inoltre, sembra che i ricercatori GSK cinesi non abbiano sorvegliato in modo accurato quanto succedeva negli ospedali dove i test sull'uomo avevano luogo. Tutto ciò ha portato a sospendere i trials con l'ozanezumab nell'uomo. Un audit interno del 2012 sembra indicare che questi problemi siano stati almeno parzialmente risolti, ma esperti indipendenti considerano ad ogni modo grave quanto successo e lo attribuiscono al desiderio della ditta di accelerare i tempi per la scoperta di nuovi farmaci. Un'altra nube per GSK è rappresentata dal licenziamento di uno dei responsabili della ricerca in Cina, accusato di aver imbrogliato sui dati pubblicati in un articolo sulla rivista Nature Medicine. Tutto ciò ha portato GSK a istituire forme di audit più robuste sulle attività del suo centro di Shanghai, che nel 2011 dava già lavoro a 460 persone e che nelle intenzioni della ditta dovrebbe diventare uno dei suoi gioielli a livello mondiale.

1. Thomas K. Drug Research in China Falls Under a Cloud.

[http://www.nytimes.com/2013/07/23/business/global/drug-research-in-china-falls-under-a-cloud.html?pagewanted=1&nl=todaysheadlines&emc=edit\\_th\\_20130723](http://www.nytimes.com/2013/07/23/business/global/drug-research-in-china-falls-under-a-cloud.html?pagewanted=1&nl=todaysheadlines&emc=edit_th_20130723)



## 8. Buoni sconto per i farmaci

Provate ad andare su quasi tutti i siti web ufficiali di un farmaco di marca disponibile negli Stati Uniti e, insieme a collegamenti per la prescrizione e per le informazioni sulla sicurezza, troverete i link per acquistarli con buoni-sconto e sistemi di co-pagamento con carte per le rateizzazioni mensili. La maggior parte delle offerte sono variazioni sul tema: "Perché pagare di più? Con la carta di risparmio è possibile ottenere il farmaco X per solo 18 \$ per prescrizione" o "Prendi un campione di prova di 30 capsule di farmaco Y con la prescrizione del medico e chiedi al medico se va bene per te". Perché i produttori offrono buoni-sconto per i farmaci? È una buona cosa per i pazienti? Questa è la domanda che si fanno gli autori di un recente articolo del NEJM.(1)

Queste offerte commerciali di solito sono tarate per incentivare l'uso farmaci, richiedono relativamente piccole quote di co-pagamento da parte del paziente (da \$ 5 a \$ 15) per i farmaci generici a basso costo e un pò superiori (da \$ 25 a \$ 100) per i farmaci di marca. I buoni sono realizzati grazie a finanziamenti delle industrie farmaceutiche. I pazienti quasi sempre riescono a stampare il coupon di sconto direttamente dal sito web dell'azienda, spesso dopo una semplice registrazione. I pazienti possono anche ottenere i buoni negli studi dei medici, invece dei campioni.

Secondo un rapporto di IMS Health, nel Regno Unito nel 2011 erano disponibili buoni per quasi 400 prodotti farmaceutici di marca e il loro uso era aumentato di oltre il 50% rispetto al 2010. I buoni sono stati utilizzati per circa 100 milioni di prescrizioni dispensate nel 2010 e l'11% riguardava farmaci griffati. Da un'analisi dei buoni pubblicizzati nel marzo 2013 su [www.internetdrugcoupons.com](http://www.internetdrugcoupons.com) si deduce che erano disponibili buoni per 374 farmaci griffati, soggetti a prescrizione, con un'ampia variabilità di indicazioni, dal reflusso gastrico alle allergie stagionali al cancro all'HIV/AIDS. Più del 75% erano farmaci utilizzabili per condizioni croniche. La sovvenzione media è stata di \$ 60, anche se l'importo variava da \$ 5 a \$ 5.000. Il 62% dei buoni (231 su 374) erano per medicinali di marca per i quali erano disponibili farmaci a basso costo alternativi e questo dato è importante per capire le conseguenze sui costi nell'assistenza sanitaria; infatti, la diffusa disponibilità di buoni per farmaci di marca che devono essere usati a lungo termine e per i quali sono disponibili alternative a basso costo, ha importanti implicazioni per i pazienti. Nonostante il risparmio a breve termine conseguibile con il coupon, i costi a lungo termine risultano alla fine superiori; i pazienti in genere sviluppano una tale confidenza con quella particolare marca che sono restii ad abbandonare il farmaco che essi percepiscono come efficace, ammesso che siano a conoscenza di terapie alternative.

A tutti piace risparmiare denaro, e buoni sconto per terapie essenziali possono essere utili per alcuni pazienti, in particolare quelli con patologie importanti per le quali non esistono sostituti generici ragionevoli. Tuttavia, la maggior parte dei buoni sconto per i farmaci sono utilizzati per terapie per le quali esistono farmaci a basso costo e potenzialmente altrettanto efficaci. I medici devono spiegare ai loro pazienti le implicazioni dell'uso di questi buoni sconto in modo che la loro inclinazione a ridurre a breve termine la spesa non causi nel tempo un costo maggiore per loro stessi e per la società.

Traduzione e riassunto di Sergio Conti Nibali

1. Ross JS, Kesselheim AS. Prescription-Drug Coupons: No Such Thing as a Free Lunch. NEJM 2013;369:13