



NOGRAZIEPAGOIO!

Lettera di informazione periodica

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

Lettera n. 31 – Novembre 2014

Abbiamo scritto all'AIFA

Luca Pani, (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/C.V.%20Luca%20Pani%202022-04-2013.pdf>) attualmente ricopre l'incarico di Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Pillole dal mondo è un "servizio" dell'AIFA consistente nell'invio ai MMG (e altri) di una lettera informativa sui farmaci, che dovrebbe "garantire un'informazione completa e indipendente"

La Pillola 606 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/l'uso-di-statine-e-il-rischio-di-patologie-microvascolari-uno-studio-danese>) promuove l'uso di statine, ma ... non accenna un importante conflitto d'interessi dell'autore.

Alcuni NoGrazie hanno segnalato l'opportunità di una scelta più chiara, spedendo la lettera che segue.

*Al Prof Luca Pani
Direttore Generale AIFA
direzione.generale@aifa.mailcert.it*

Gentile prof. Pani,

siamo un gruppo di lavoratori della sanità che lavora contro il conflitto di interessi in sanità e riteniamo che vi debba essere la massima trasparenza nel dichiarare ogni legame finanziario con l'industria del farmaco.

Apprezziamo molto l'iniziativa denominata "Pillole dal Mondo" anche se non ha colmato il vuoto lasciato dal Bollettino di Informazione sui farmaci (BIF).

Vorremmo però che le indicazioni bibliografiche di rimando delle singole "pillole" fossero corredate dalla disclosure che attesti eventuale conflitto di interessi di natura finanziaria da parte degli autori.

Questo sarebbe un notevole passo avanti in quell'esercizio di trasparenza in sanità e correttezza nell'informazione che tutti auspichiamo e su cui siamo certi di trovarLa concorde.

Con un augurio di buon lavoro,

(Firmata da 56 aderenti a NoGrazie)

Indice	
1. Peter Gotzsche dice No Grazie	pag. 2
2. Sunshine Act in azione	4
3. Il caso Pradaxa	5
4. Trasparenza all'EMA	7
5. Europa e farmaci. Una vittoria del profitto sulla sanità pubblica?	7
6. Conflitti d'interesse alla Commissione Europea	9
7. Big Pharma incontra Renzi	10
8. Effetti avversi da farmaci: troppa informazione?	11
9. Senza parole	12
10. No advertising, please, dall'Australia	13
11. La medicina è la soluzione ai problemi della salute globale?	15
12. Interventi regolatori su interazione medici-industria?	18

1. Peter Gotzsche dice No Grazie

Cattiva condotta dei medici: C'è luce alla fine del tunnel?

Martedì 30 settembre 2014

La più nobile tra le professioni - guarire altri esseri umani - è in grave decadenza. Il Dr Peter Gotzsche, direttore del Nordic Cochrane Centre e professore di progettazione e analisi della ricerca clinica presso l'Università di Copenaghen, ha detto: "C'è molto da cambiare nel settore sanitario. Si tratta di uno dei settori più corrotti della società. In Danimarca, per esempio, abbiamo migliaia di medici iscritti nei libri paga dell'industria - sono consulenti, membri di commissioni consultive - ma in realtà è una sottile forma di corruzione, perché se non ti comporti come previsto ti cancellano dal libro paga." Il Dr Gotzsche parlava con Citizen News Service a margine del 22° Cochrane Colloquium tenutosi a Hyderabad dal 21 al 26 settembre 2014. Egli è considerato come una delle voci più sane della comunità medica, uno che lotta duramente per mettere assieme evidence-based medicine, etica e integrità.

Far diventare normali delle pratiche che puzzano di 'corruzione morbida', come regali, incentivi o altri favori finanziari, da parte delle aziende farmaceutiche e di altri produttori di materiali sanitari, a professionisti del settore è davvero uno schiaffo all'etica medica. Il conflitto di interessi tra società farmaceutiche e salute pubblica è raramente portato alla luce. "Ciò contribuisce a usare farmaci costosi o, a volte, a usare farmaci che non sono del tutto razionali, o anche all'uso di farmaci al posto di altri trattamenti basati sull'evidenza - questo è stato ben documentato. Ho provato a cambiare atteggiamento verso l'accettazione di denaro dall'industria. Dovremmo imparare a dire 'No, Grazie' " ha affermato il Dr. Gotzsche.

Non solo corruzione: spesso le pratiche mediche non sono basate su evidenze. Nonostante le forti prove che indicano il contrario, rimangono popolari perché alcuni opinion leader in campo medico continuano a spingerle. Nonostante la revisione Cochrane mostri che la terapia direttamente osservata per la tubercolosi non abbia alcun vantaggio rispetto alla terapia auto-somministrata, non vi è alcuna esitazione nel promuoverla aggressivamente anche se sappiamo che non darà migliore

risultato. Allo stesso modo, la mammografia per il cancro al seno rimane popolare nonostante le prove che ne dimostrano l'inefficacia e l'insicurezza.

Mammografia: più danni che benefici

"Abbiamo fatto ricerche su mammografia e cancro al seno per oltre 15 anni e abbiamo documentato che lo screening mammografico fa più male che bene. Sto ancora aspettando il primo paese che ne tragga le conseguenze e la smetta di consigliare lo screening mammografico. Abbiamo scoperto che lo screening porta al 50% di eccesso di diagnosi. Tutte queste donne con diagnosi di cancro al seno (che probabilmente non hanno) sono solo danneggiate dall'aver una diagnosi di cancro. Molte volte abbiamo scoperto che la malattia scompare da sola e non avrebbe disturbato molte di queste donne che sono risultate positive alla mammografia. La radioterapia è molto efficace in caso di un vero e pericoloso cancro al seno non rilevato dallo screening. Ma quando usiamo la radioterapia su donne sane uccidiamo alcune di loro aumentando la loro probabilità di sviluppare cancro ai polmoni, malattie cardiache e altri tumori. La radioterapia è letale quando la usiamo su donne sane", ha detto il dottor Gotzsche.

Lo screening mammografico non sembra avere alcun beneficio sulla mortalità, perché anche se ha effetto sui decessi per cancro al seno, l'aumento delle morti a causa di trattamenti aggiuntivi per over-diagnosi supera di gran lunga qualsiasi beneficio. "Abbiamo anche molti falsi positivi, con la mammografia. Se applichiamo lo screening 10 volte in oltre 20 anni, un quarto di tutte le donne avranno almeno una diagnosi di falso positivo. Quello che i miei colleghi di Copenhagen hanno scoperto è che anche 3 anni dopo la diagnosi di falso positivo, le donne sono ancora preoccupate e ansiose, e la loro ansia sta a metà tra coloro che hanno veramente il cancro al seno e quelle cui è stato detto che è tutto a posto. Dovremmo includere nelle nostre analisi questo danno psicologico che colpisce un quarto di tutte le donne che si recano allo screening. Inoltre, è probabile che non ci sia alcun beneficio sulla mortalità. Lo screening mammografico è sicuramente dannoso e dovrebbe essere fermato", ha detto.

Che si tratti di un'altra manifestazione di disparità di genere nella nostra società patriarcale? "Sì, è anche una questione di genere. I maschi sono stati onestamente informati che lo screening per il cancro alla prostata è una pessima idea. Noi non facciamo lo screening del cancro della prostata in Europa, ma le donne non sono mai state onestamente informate sui danni dello screening per il cancro del seno. Semplicemente, è stato loro detto: 'vieni allo screening'. Questo è un atteggiamento paternalistico che non capisco, ma che le donne hanno accettato", ha detto il dottor Gotzsche.

Anche i check up generalizzati non sono utili

"La gente pensa che i controlli generali di salute equivalgono ai tagliandi annuali per l'auto. Ma non è lo stesso, perché gli esseri umani possono guarire spontaneamente, a volte, le auto no. Abbiamo fatto una revisione Cochrane sui controlli generali di salute e con grande sorpresa abbiamo identificato un grande numero di trials clinici. Quando li abbiamo analizzati, abbiamo scoperto che il check up non funziona e non diminuisce la mortalità. Porta le persone sane a ottenere una diagnosi che non li aiuta e che li può danneggiare. A causa della nostra revisione sistematica, il governo danese ha deciso di non introdurre questi check-up", ha detto il dottor Gotzsche.

E ha aggiunto: "Eravamo in una situazione fortunata, perché il nuovo governo danese aveva in programma di introdurre controlli generali di salute ed è molto più facile dire 'no' quando si hanno le prove. Considerando che il Regno Unito aveva introdotto controlli generali di salute qualche anno fa e che non ha prestato attenzione alla nostra revisione, che è venuta dopo (così è la politica), è quasi impossibile fermare una cosa del genere quando è stata introdotta. Il tema dei check-up si sta dibattendo di nuovo in Danimarca in vista delle prossime elezioni. Il Ministro della Salute non ha prestato attenzione alla nostra revisione Cochrane, basata su un campione di 240.000 persone! Questa è la politica: offrire alla popolazione qualcosa che pensano li aiuterà. Questo fa guadagnare voti. Abbiamo reagito con forza citando le nostre evidenze contrarie."

Le persone prima dei profitti quando si tratta di informare

"Io e i miei studenti di dottorato siamo stati i primi al mondo a ottenere l'accesso a studi clinici non pubblicati presso l'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA); nessuno al mondo aveva mai avuto accesso a tali studi. L'EMA non ci dava accesso perché voleva tutelare interessi commerciali. Le nostre autorità sanitarie non pensano a proteggere i pazienti, ma a proteggere l'industria della salute, il che è molto strano. Ci siamo lamentati con l'Ombudsman europeo e ci sono voluti tre anni, ma alla fine l'Ombudsman ha accusato l'EMA di cattiva amministrazione. Poi avevano bisogno di fare qualcosa, hanno cambiato la loro politica e abbiamo ottenuto l'accesso", ha detto il dottor Gotzsche.

"Sto anche cercando di influenzare il Parlamento europeo per la direttiva sui trials clinici, che nella sua forma definitiva è ora molto meglio rispetto a quanto proposto dalla Commissione europea. Ora abbiamo accesso a molti più dati, per tutti gli studi a partire dal 2016. Senza accesso a tutti i dati, potremmo danneggiare i pazienti, per ignoranza sulla validità dei nostri trattamenti."

Traduzione di Adriano Cattaneo di una notizia apparsa sul sito di CNS, un'agenzia stampa indiana (<http://www.citizen-news.org/2014/09/malpractices-in-medical-practice-do-we.html>).

2. Sunshine Act in azione

Per la prima volta vengono pubblicati ufficialmente i dati sui soldi pagati a medici e a ospedali negli Stati Uniti dall'industria farmaceutica e di dispositivi medici. Le somme pagate negli ultimi 5 mesi del 2013 raggiungono i 3,5 miliardi di dollari (circa 2,8 miliardi di euro), secondo il primo rapporto dei CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services), incaricati di mettere in atto il cosiddetto Sunshine Act sulla trasparenza dei finanziamenti industriali previsto nella riforma sanitaria di Obama. Andavano segnalate tutte le elargizioni e i pagamenti a medici e a istituzioni di valore superiore ai 10 dollari, compresi i compensi per consulenze e conferenze, le spese relative a viaggi, pasti e intrattenimento, e anche i pagamenti da destinare, su richiesta dei medici, a enti caritatevoli.

Più di 540.000 medici e di 1.300 ospedali hanno ricevuto denaro, ma non è stato possibile nel 40% dei casi risalire ai nominativi dei destinatari per problemi di software e di accuratezza dei dati raccolti. La spesa sostenuta dall'industria, pari a circa 23 milioni al giorno, sostanzialmente costante dal 2007 (secondo dati ufficiosi) ha storicamente riguardato l'83% dei medici, sotto forma di regali, e il 28% come pagamento per consulenza o per ricerca.

Se i pazienti si rendessero conto dei potenziali conflitti di interessi dei loro medici, potrebbero chiedersi se le prescrizioni di farmaci e dispositivi siano influenzate dalle ditte che li hanno pagati. Tutti i medici potrebbero poi imparare se gli esperti che promuovono linee guida cliniche siano stati finanziati dalle industrie che ne traggono vantaggio. In effetti, tra i medici che avevano dichiarato, ancora prima del Sunshine Act, di avere ricevuto compensi dall'industria, il 40% aveva partecipato alla costruzione di linee guida.

Possono anche essere giustificate le preoccupazioni delle compagnie di assicurazione che rimborsano le spese mediche negli USA sull'impiego eccessivo di farmaci molto costosi indotto dai pagamenti che i prescrittori ricevono dall'industria; le assicurazioni osservano che, mentre i vari responsabili dei servizi sanitari si sforzano di contenere i costi, l'industria studia strategie per mantenerli alti.

Alcune categorie di medici temono che la pubblicazione di questi dati possa risultare in una pubblica riprovazione di quei professionisti che, ad esempio, hanno accettato il pagamento di viaggi tutto compreso in località esotiche. In realtà i ricercatori che si occupano del tema dei finanziamenti ai medici dubitano che ai pazienti interessi molto se i loro medici vengano pagati dall'industria. Se alcuni potrebbero avere perplessità sui viaggi gratuiti, altri potrebbero pensare che chi riceve pagamenti da svariate ditte per consulenze sia in realtà un professionista molto competente.

Riassunto e traduzione di Fabio Suzzi da una notizia di Reuters (<http://click.jwatch.org/cts/click?q=227%3B68069665%3Bn3xAq2opdKODqJiFFmBxER67PbDgZ%2FAhjU9Iyoexgjc%3D>). Chi volesse saperne di più, può leggere qui <http://www.propublica.org/article/what-weve-learned-from-four-years-of-diving-into-dollars-for-docs>

3. Il caso Pradaxa

Perché sanguina la copertina del BMJ?

La copertina del BMJ del 26 luglio è coperta di sangue (www.bmj.com/content/349/bmj.g4670), ma non si tratta di Gaza o dell'aereo della Malaysian, eventi concomitanti in quella data, ma di una emorragia da farmaci. Nel numero quasi monografico si parla del dabigatran (Pradaxa®), che ha inaugurato la nuova famiglia di anticoagulanti orali (detti NOAC) che permettono di ridurre gli episodi di ictus cerebrale in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare a fronte di un lieve minor rischio di sanguinamento (16.4% anno rispetto a 18.15% anno del warfarin, il farmaco più in uso).

La novità del dabigatran non sta però (solo) in questo. La terapia tradizionale, il vecchio warfarin, scoperto per serendipità nel 1933, ha il grave difetto di richiedere periodici controlli dei livelli ematici, onde non incorrere in emorragia, se troppo elevati, o in complicanze trombo-emboliche, se troppo ridotti. Ecco allora la vera novità, il dabigatran in dose fissa che non richiede alcun monitoraggio dei livelli ematici. Una comodità per i pazienti, specie anziani, costretti a muoversi per il prelievo di sangue e poi a ricontattare il medico per aggiustare le dosi.

Dopo la registrazione FDA nel 2010 (un anno dopo in Europa) il dabigatran raggiunge lo status di blockbuster con un miliardo di dollari di fatturato nel 2012, ma già l'anno precedente la FDA riceveva 542 segnalazioni di emorragie fatali. Il rischio di sanguinamento è intrinseco ad un farmaco anticoagulante, ma nel caso del dabigatran l'emorragia non è arrestabile con un antidoto di facile reperibilità come per il warfarin.

Ma veniamo ora ai fatti più recenti e alla copertina insanguinata. Nel corso di un recente dibattimento processuale negli USA, concluso dall'azienda a maggio del 2014 con il pagamento di 650 milioni di dollari ai 4000 querelanti, è saltato fuori che alcuni pazienti che partecipavano allo studio sul dabigatran e sono deceduti per una emorragia irrefrenabile non sarebbero stati registrati come "sanguinamento maggiore", ma come morte cardiovascolare. Ancora più inquietante: tramite l'accesso alla documentazione completa dello studio condotto dalla ditta Boehringer, Deborah Cohen, uno degli editor del BMJ, rivela come molti dei sanguinamenti gravi avrebbero potuto essere evitati. Da un'analisi interna si è scoperto che il dabigatran ha la caratteristica di produrre, a parità di dosaggio, livelli ematici molto variabili, mediamente di 5.5 volte, da soggetto a soggetto. Misurando i livelli del farmaco nel plasma e aggiustando la dose secondo questi livelli, si potrebbero ridurre i sanguinamenti maggiori del 30-40% in confronto all'assunzione del warfarin ben controllato.

Dal processo in USA è venuta all'attenzione dei giornali la bozza di un articolo scritto da un ricercatore dell'azienda che ha esaminato le variazioni delle concentrazioni del dabigatran nei singoli pazienti. L'articolo verrà pubblicato molto tempo dopo con conclusioni completamente diverse. Secondo la Boehringer, la modifica dalla bozza alla versione finale ha rappresentato "un'evoluzione nel pensiero degli scienziati sul tema" e non era motivata da preoccupazioni di marketing. Sarà, ma giudicate voi l'evoluzione del pensiero scientifico, confrontando l'articolo come è stato effettivamente pubblicato con la bozza dell'articolo così come era stata scritta inizialmente (vedi Tabella 1). Inizialmente, nella bozza, veniva precisato un range "ottimale" per i livelli ematici del farmaco, mentre nella versione finale del documento ciò non viene fatto. Inoltre, nella versione iniziale, viene esplicitato che se il farmaco ha una concentrazione troppo bassa, potrebbe non riuscire a prevenire un ictus, mentre se ha una concentrazione troppo alta, i pazienti potrebbero essere a rischio di sanguinamento. Nella versione poi pubblicata le caratteristiche del paziente (età,

presenza di insufficienza renale, etc) diventeranno più importanti rispetto alle concentrazioni plasmatiche del farmaco.

È il dipendente della Boehringer, nelle conclusioni della bozza che non vedrà mai la luce, che scrive: "Aggiustare la dose per ottenere una concentrazione plasmatica ottimale potrebbe ulteriormente migliorare il rapporto rischio beneficio". Ma questi dati non vennero mai presentati alle agenzie regolatrici puntando tutto sulla registrazione del dosaggio fisso senza necessità di controlli ematici. Dover dosare il farmaco periodicamente avrebbe infatti annullato quella marcia in più rispetto alla terapia tradizionale, frenando commercialmente il dabigatran. Certo, ci sarebbero state meno emorragie, meno decessi, ma anche molte meno vendite.

Tabella 1: confronto tra le conclusioni cui giunge la bozza dell'articolo, ottenuta grazie ai documenti desecretati nel processo (reperibile online <http://www.documentcloud.org/documents/1015002-draftpaper2.html>), con quello che sarà poi pubblicato (Really PA et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. J Am Coll Car 2014;63(4):321-328) .

Articolo pubblicato:	Bozza dell'articolo
Both doses of dabigatran etexilate in RE-LY were associated with a more than 5-fold variation in plasma concentrations, indicating a wide therapeutic range.	In summary, both of the doses of dabigatran etexilate in RE-LY were associated with a more than 5-fold variation of plasma concentrations.
Renal function was the predominant patient characteristic that determined plasma concentrations.	Renal function was the predominant patient characteristic that determined exposure, in addition to bioavailability. There were no clinically relevant drug interactions with commonly used P-gp inhibitors.
Safety and efficacy outcomes were correlated with plasma concentrations of dabigatran, with age as the most important covariate.	Safety and efficacy outcomes were observed to be dependent on plasma concentrations of dabigatran. At low concentrations there was a significant increase in risk of ischemic stroke and at high concentrations a significant risk of major bleeding.
There is no single plasma concentration range that provides optimal benefit/risk for all patients.	A range of concentrations between 35 and 300 ng/mL optimized the benefit/risk ratio. Up to 20% of patients treated with the 110 and 150 mg b.i.d. doses used in RE-LY may fall outside this range.
The balance between stroke risk and bleed risk varied with concentration, suggesting that there is a subset of atrial fibrillation patients who may improve their benefit/risk balance with dabigatran etexilate by a tailoring of the dose in relation to patient characteristics.	While a fixed dose of dabigatran has significant advantages in both safety and efficacy compared to warfarin, adjusting the dose at steady-state to attain an optimal plasma concentration range may further improve the benefit/risk ratio.

Non viene messa in discussione l'efficacia del farmaco rispetto al warfarin, ma se fosse vero quanto è trapelato dai documenti desecretati, secondo cui monitorando appropriatamente il farmaco e modificandone di conseguenza il dosaggio si potrebbero ridurre i sanguinamenti maggiori del 30-40% nei confronti del warfarin ben controllato, di fatto la Boehringer avrebbe barattato la sicurezza dei pazienti pur di ottenere un numero elevato di vendite.

A cura di Giovanni Peronato e Luca Iaboli

Bibliografia per approfondire:

Articoli correlati di interesse pubblicati sul BMJ del 21-27 Luglio 2014:

- Dabigatran and statins: faith, hype, and transparency (BMJ 2014;349:g4793)

- The trouble with dabigatran (BMJ 2014;349:g4681)
- Dabigatran: how the drug company withheld important analyses (BMJ 2014;349:g4670)
- Boehringer Ingelheim withheld safety analyses on new anticoagulant (BMJ 2014;349:g4756)
- Concerns over data in key dabigatran trial (BMJ 2014;349:g4747)

Articoli correlati di interesse pubblicati sul New York Times:

- Study of Drug for Blood Clots Caused a Stir, Records Show. By Katie Thomas, Feb. 5, 2014: http://www.nytimes.com/2014/02/06/business/study-of-blood-clot-drug-pradaxa-unnerved-its-maker-documents-suggest.html?_r=0
- New Emails in Pradaxa Case Show Concern Over Profit. By Katie Thomas, Feb. 7, 2014: <http://www.nytimes.com/2014/02/08/business/new-emails-in-pradaxa-case-show-concern-over-profit.html>
- \$650 Million to Settle Blood Thinner Lawsuits. By Katie Thomas, May 28, 2014: http://www.nytimes.com/2014/05/29/business/international/german-drug-company-to-pay-650-million-to-settle-blood-thinner-lawsuits.html?_r=1
- Weighing Pradaxa's Risks. By Roni Caryn Rabin. August 18, 2014: http://well.blogs.nytimes.com/2014/08/18/weighing-pradaxas-risks/?_php=true&_type=blogs&_php=true&_type=blogs&_r=1

4. Trasparenza all'EMA

Il 2 ottobre 2014 si sono svolte all'EMA le votazioni per decidere la politica di trasparenza (o di opacità?) dell'Agenzia stessa nei riguardi dell'accesso ai dati degli studi clinici. In particolare, tre erano i problemi sul tavolo:

1. accesso ai dati solo attraverso lo schermo da remoto, quindi non visione diretta dei documenti cartacei depositati dallo sponsor;
2. possibilità per lo sponsor di occultare parte dei dati raccolti, pur se depositati integralmente;
3. possibilità per lo sponsor di intentare causa legale ai ricercatori indipendenti che a suo dire abbiano rielaborato i dati resi disponibili da EMA, giungendo a conclusioni diverse (si intende peggiorative) da quelle ufficiali.

Come è andata a finire? Come ci comunica il BMJ (<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6086>) sembra che abbia prevalso il buon senso e che si sia votato all'unanimità per una maggiore trasparenza sui dati. L'EMA ha deciso di togliere di mezzo le ridicole restrizioni di cui sopra, che avrebbero reso impossibile il lavoro dei ricercatori. Questo risultato è stato raggiunto anche grazie alla pressione dei ricercatori e delle migliaia di lettere spedite all'EMA da aderenti alla campagna AllTrials da tutta Europa, Italia compresa (NoGrazie ha aderito alla campagna fin dalla prima ora).

Nel dare l'annuncio, Guido Rasi, direttore esecutivo dell'EMA, ha dichiarato: "L'adozione di questa politica dà l'avvio ad un nuovo standard di trasparenza nella sanità pubblica e nella ricerca farmaceutica. Di questo mai sperimentato nuovo livello di accesso ai dati clinici beneficeranno pazienti, medici e industria." Carl Heneghan direttore del centro per la Evidence-Based Medicine di Oxford e cofondatore di AllTrials, ha accolto la notizia come "un grande passo avanti ... un reale cambiamento di rotta in favore della ricerca condivisa nell'interesse di tutti".

Vincere una battaglia non vuol dire aver vinto la guerra, ovviamente. C'è ancora molto lavoro da fare. Ben Goldacre, cofondatore della campagna AllTrials, ha rimarcato però che la trasparenza vale soltanto da adesso in poi, mentre abbiamo bisogno di un cambiamento radicale e retroattivo in modo che la documentazione su tutti i farmaci in uso oggi sia realmente accessibile. Per questo la campagna AllTrials deve continuare e ha bisogno del nostro appoggio.

Traduzione e commento di Giovanni Peronato e Adriano Cattaneo

5. Europa e farmaci. Una vittoria del profitto sulla sanità pubblica?

In un momento particolarmente difficile per le politiche sanitarie, le scelte di livello europeo appaiono fonte di preoccupazione. La prima scelta importante del nuovo Parlamento europeo è la nomina del nuovo Commissario per la Salute. La proposta del Presidente della Commissione europea, Jean-Claude Juncker, segna una piccola discontinuità rispetto al passato, quando la Sanità veniva affidata a rappresentanti di stati economicamente e politicamente poco influenti. Questa volta, la scelta è caduta su Vytenis Andriukaitis, un cardiocirurgo lituano, con esperienza in sanità pubblica, Ministro della Salute nel suo paese d'origine, apprezzato per il suo impegno a favore di una rapida approvazione della direttiva europea sul tabacco durante il semestre europeo presieduto dalla Lituania. Andriukaitis è stato audito il 30 settembre scorso presso la Commissione per la sanità pubblica e la sicurezza alimentare. Il 22 ottobre il Parlamento europeo dovrà esprimersi sulla nuova Commissione per la conferma delle proposte, anche se Andriukaitis viene di fatto già considerato il nuovo Commissario per la Salute e la Sicurezza alimentare.

Tale scelta si è accompagnata ad una ristrutturazione delle Direzioni generali della Commissione europea, che, nel caso della sanità, sono motivo di non poca apprensione. Infatti, tre delle unità fondamentali appartenenti alla Direzione Generale Sanità e Consumatori (DG SANCO), ovvero l'unità responsabile per i prodotti medicali e *devices* (inclusa la loro autorizzazione), quella per la qualità, la sicurezza e l'efficacia e quella per l'Agenzia regolatoria europea per il farmaco (EMA, *European Medicines Agency*) sono state trasferite alla Direzione Generale Imprese e Industria (DG Enterprise). La decisione va in controtendenza rispetto a quanto effettuato dal Presidente Barroso nel 2009, il quale, anche a seguito di una significativa campagna europea, aveva affidato alla DG SANCO una specifica unità per la regolamentazione e le scelte di politica del farmaco. Numerosi sono gli esperti di politica sanitaria che si sono espressi contro tale scelta, mentre apprezzamenti sono giunti dal mondo dell'industria.

McKee e Belcher hanno esposto con chiarezza sul *British Medical Journal* i motivi di preoccupazione nei confronti delle scelte operate a livello europeo.⁽¹⁾ Il primo riguarda la futura capacità della DG SANCO di far fronte alle emergenze sanitarie, dalle pandemie influenzali ai rischi per la salute conseguenti al possibile impiego di armi biologiche o chimiche da parte del terrorismo internazionale. Come noto, la risposta alle emergenze infettive passa attraverso l'autorizzazione, il monitoraggio e l'allocazione dei farmaci in grado di prevenire o contrastare epidemie, attività che d'ora in avanti ricadranno sotto la responsabilità della Direzione Generale Imprese e Industria, il cui mandato primario è la promozione della competitività dell'industria farmaceutica: non è difficile intravedere il rischio che gli interessi commerciali prevalgano sugli interessi di tutela della salute pubblica. D'altro canto già in passato le scelte effettuate per affrontare le emergenze sanitarie (vere o presunte) avevano faticato ad essere adottate indipendentemente dagli obiettivi dell'industria. Il secondo motivo di preoccupazione attiene alle politiche di introduzione sul mercato dei farmaci innovativi, i cui costi sono talmente elevati da costituire un serio problema finanziario per tutti i sistemi pubblici, ma i cui prodotti spesso non superano requisiti minimi di *cost/effectiveness* rispetto a *end-point* clinicamente consistenti. Anche in questo caso alcune misure adottate in Europa appaiono ad oggi discutibili; e le preoccupazioni sono destinate ad aumentare. Un ulteriore motivo di preoccupazione attiene alla trasparenza dei processi di autorizzazione e negoziazione dei farmaci, trasparenza poco amata dall'industria ed ora vagliata dalla DG Enterprise. McKee e Belcher esprimono infine timori in relazione al fatto che la Direzione Generale per l'Industria e l'Impresa ha alla guida un esponente del governo polacco che si è recentemente espresso a favore degli interessi dell'industria del tabacco, rispetto a quelli della salute pubblica.

In sintesi, la scelta di affidare alla DG imprese e industria responsabilità di rilevanza fondamentale per i sistemi sanitari degli stati europei risulta fonte di notevole apprensione e segnale di destabilizzazione nei confronti delle istituzioni pubbliche deputate alla tutela della salute. A quanto è dato di sapere, il tema non risulta all'ordine del giorno degli incontri programmati fra i ministri europei della salute in questo semestre a guida italiana; anzi, nell'ultima riunione informale di Milano del 22-23 settembre sono stati discussi gli strumenti per rendere rapidamente accessibili i

farmaci innovativi, senza alcun riferimento alla perdita di ruolo da parte della DG SANCO né alla necessità di più rigorosi criteri di valutazione, in termini di costo-efficacia, dei nuovi farmaci. Un'altra occasione perduta.

Nerina Dirindin, senatore della Repubblica (Per gentile concessione di SaluteInternazionale.info (www.saluteinternazionale.info/2014/10/europa-e-farmaci-una-vittoria-del-profitto-sulla-sanita-pubblica/))

1) McKee M, Belcher P. The European Commission and pharmaceutical policy. A victory for profits over public health? BMJ 2014;349:g5671

Contrordine!

Vivissimo è stato lo stupore, e il disappunto, di molte voci autorevoli sulla decisione di trasferire le tre unità (EMA, Qualità sicurezza e efficacia e Prodotti medicali) alla Direzione Generale Impresa e Industria, sottraendole alla DG Sanità e consumatori. Il 22 ottobre Junker è stato costretto a fare “inversione a U” (1) rimettendo le cose a posto, come erano già da cinque anni. Restiamo in attesa di ulteriori elementi di chiarezza sulle scelte di salute del nuovo Presidente della Commissione Europea. Intanto ha suscitato il plauso di quasi tutti gli attori coinvolti!

1) Watson R. BMJ Medicines to remain with European Commission health directorate. BMJ 2014; 349: g6514

6. Conflitti d'interesse alla Commissione Europea

Semmai ci fossero ancora dubbi in proposito, ecco una nuova ricerca che rivela enormi conflitti di interesse nelle commissioni scientifiche del Directorate General for Health and Consumer Affairs (DG Sanco), il dipartimento della Commissione Europea che dovrebbe tutelare gli interessi dei consumatori. Il rapporto è stato redatto dal Corporate Europe Observatory (CEO) che non manca di sottolineare come le commissioni del DG Sanco si occupino proprio di attestare i rischi per l'essere umano e per l'ambiente delle sostanze chimiche presenti in grandi quantità nei prodotti che usiamo ogni giorno, dagli shampoo ai biberon.

L'opinione di queste commissioni sta alla base delle norme regolatorie della Commissione Europea, che decide cosa è sicuro e a quali livelli e cosa invece sarebbe da vietare. La ricerca ha rivelato che *«i due terzi degli scienziati hanno almeno uno, ma alcuni molti di più, conflitti di interesse dovuti ai loro legami con l'industria, spiega Colin Todhunter, scrittore e giornalista per il New Indian Express e il britannico Morning Star. L'analisi ha riguardato in particolare le procedure di valutazione di quattro sostanze, inclusi i parabeni (distruttori endocrini) e il biossido di titanio (che danneggia il DNA) sotto forma di nanoparticelle. Tutte queste sostanze sono già ampiamente disponibili sul mercato»*. Ha detto Pascoe Sabido del Corporate Europe Observatory: *«Decidere se definire potenzialmente dannose oppure no sostanze come i parabeni può avere un enorme impatto sulla nostra salute, sull'ambiente e anche sullo sviluppo dei neonati»*.

Già, un enorme impatto. Ma il giudizio delle commissioni può avere un grande impatto anche sulle fortune finanziarie delle società che quelle sostanze le producono e le utilizzano. Ed è questo il nocciolo della questione. *«Ciò significa che l'indipendenza degli scienziati che forniscono i pareri deve essere garantita – aggiunge Sabido – e non deve assolutamente essere toccata dal sospetto di influenze da parte delle industrie»*. Il rapporto ha preso in esame le dichiarazioni annuali sul conflitto di interesse di 57 membri delle commissioni che hanno a che fare con parabeni, biossido di titanio in nano particelle, nano-argento e amalgame dentarie al mercurio. Il 67% di essi è risultato avere legami con industrie con interesse diretto o indiretto nelle sostanze chimiche interessate.

La ricerca rivela legami con il gigante farmaceutico GlaxoSmithKline, il gigante della chimica DuPont e la multinazionale Unilever. Il CEO ha scoperto che nella maggior parte dei casi questi

esperti hanno avuto rapporti con le industrie come consulenti; ciò significa pagamenti diretti, anche se in alcuni casi si è trattato di istituzioni di ricerca, per servizi resi a quelle società i cui prodotti devono poi essere normati sulla base dei pareri di quegli esperti. *«Tutto ciò mina seriamente l'indipendenza delle commissioni scientifiche, insieme al fatto che i fondi pubblici sono scarsi - aggiunge Sabido – Il DG Sanco deve valutare di riformare con rigore queste procedure».*

Ciò che emerge con chiarezza è che dall'Efsa, cioè l'Agenzia europea per la sicurezza alimentare, al DG Sanco ci sono conflitti di interessi massivi; la Commissione Europea è massicciamente legata alle lobby e alle multinazionali, comprese quelle del biotech. Le corporazioni, ricche e potenti che si nascondono dietro il concetto di "libero commercio", non fanno che distruggere i diritti dei lavoratori, indebolire le garanzie per la salute e la sicurezza, immettere prodotti spesso anche dannosi sul mercato e con enormi pressioni anche sui governi. Non si può continuare ad essere ciechi di fronte ai rischi sistemici per la popolazione causati da prodotti che vengono autorizzati sulla base di una ricerca e di una valutazione non indipendenti.

Lecture utili

http://corporateeurope.org/sites/default/files/attachments/ceo_-_sanco_sc_conflicts_of_interest.pdf

<http://corporateeurope.org/revolvingdoorwatch>

http://corporateeurope.org/sites/default/files/attachments/unhappy_meal_report_23_10_2013.pdf

http://corporateeurope.org/sites/default/files/attachments/financial_lobby_report.pdf

<http://corporateeurope.org/international-trade/2014/07/who-lobbies-most-ttip>

<http://www.globalresearch.ca/the-us-eu-trans-atlantic-free-trade-agreement-tafta-devastating-social-and-environmental-consequences/5375692>

<http://www.gmwatch.org/index.php/news/archive/2014/15519-the-glyphosate-toxicity-studies-you-re-not-allowed-to-see>

<http://earthopensource.org/index.php/reports/17-roundup-and-birth-defects-is-the-public-being-kept-in-the-dark>

http://corporateeurope.org/sites/default/files/record_captive_commission.pdf

di Giovanni Fez - 29 Settembre 2014

(http://www.ilcambiamento.it/multinazionali/conflitti_di_interesse_commissioni_europee.html)

7. Big Pharma incontra Renzi

Qualche mese fa, a Bari, Renzi capitò fianco a fianco con alcuni dirigenti di Farindustria, che gli raccontarono le prospettive di crescita immediate di un settore dalle altissime capacità di investimento. È Massimo Scaccabarozzi, presidente dei farmaceutici italiani e tra i membri della delegazione che si è recata a inizio settimana a Palazzo Chigi, a raccontare la genesi del rapporto: "A luglio abbiamo fatto una serie di iniziative a livello regionale per far comprendere agli stakeholders il nostro valore finanziario. A Bari abbiamo incontrato Renzi, che è subito rimasto affascinato dal potenziale economico del nostro settore, che esporta il 70% del proprio fatturato ed è al terzo posto in Italia nell'export complessivo".

In quella sede il premier scartò e, come è nel suo stile, rilanciò: "Vi diamo una mano, ma in un anno prometteteci 1.500 posti di lavoro". "Noi siamo andati oltre - spiega Scaccabarozzi - abbiamo spiegato che eravamo in grado di muovere 1,5 miliardi di nuovi investimenti. E di crearne 2000, di posti di lavoro. In meno di quattro mesi siamo già a 1.600, più che nelle più rosee aspettative del premier".

"Perché non organizziamo un incontro con i Ceo del vostro settore a stretto giro?", rilanciò Renzi. Detto, fatto. A varcare il portone di Palazzo Chigi sono stati gli amministratori delegati dei più grandi colossi del settore: John Lechleiter e Eric Baclet (Ely Lilly), Belen Garijo e Antonio Messina (Merck Serono), Andrew Witty e Daniele Finocchiaro (GlaxoSmithKline), Joseph Jimenez e Georg

Schroegenfuchs (Novartis), Christoph Franz e Maurizio de Cicco (Roche), Joaquin Duato (Johnson and Johnson), Olivier Brandicourt e Giovanni Fenu (Bayer), Alberto Chiesi (Chiesi farmaceutici), Lucia Aleotti (Menarini), Lamberto Andreotti e Roberto Tascione (Bristol-Myers Squibb).

Di fronte una delegazione al gran completo. Oltre a Renzi, intorno al tavolo anche Pier Carlo Padoan, Beatrice Lorenzin e Luca Lotti. Un team con l'incarico di predisporre, in vista della legge di stabilità, un pacchetto di misure per venire incontro alle richieste di Big Pharma. Che, riassunte, sono quattro: uno snellimento burocratico, una maggior chiarezza nel caos delle competenze fra stato e regioni, incentivi fiscali per nuove (e vecchie) imprese, e una maggior efficienza e rapidità nelle procedure che regolamentano l'Aifa.

Nessun impegno concreto, ma il piatto per il premier è appetitoso: innestare in brevissimo tempo nel sistema paese una parte di quelle energie che sono fondamentali per rilanciare l'economia e ridare smalto all'azione di governo. Lo stesso discorso che farà ai colossi del tabacco, che nel nostro paese operano da circa quarant'anni, tra gli sponsor storici di un marchio d'eccellenza del made in Italy come la Ferrari.

Estratto dall'articolo dell'Huffington Post (Matteo Renzi: con Big Pharma e Philip Morris per rilanciare subito gli investimenti. Con buona pace di chi a sinistra li combatte da anni) del 9 ottobre 2014 (http://www.huffingtonpost.it/2014/10/09/matteo-renzi_5_n_5959450.html), a cura di Fabio Suzzi.

8. Effetti avversi da farmaci: troppa informazione?

Anneghiamo nell'informazione rimanendo assetati di sapere.

I pazienti desiderano essere sempre più informati sui possibili effetti collaterali dei farmaci che sono stati loro prescritti. Nel 2008 un terzo degli americani risulta aver cercato su internet notizie su un farmaco, ma ha trovato veramente quello che cercava?

Too much information, troppa informazione (sugli effetti avversi dei farmaci), titola l'editoriale di Fiona Godlee nel BMJ del 16 agosto 2014, le fanno eco altri due articoli, il più interessante dei quali vede come prima firma uno studente di medicina australiano, Kirin Tan.(1)

Spesso le informazioni sono troppe, e producono un effetto paradosso: troppa informazione = nessuna informazione o peggio informazione distorta. Nello studio australiano sono stati considerati 15 tra i farmaci più comunemente prescritti e sono state vagliate le fonti di informazione a disposizione di medici e pazienti, sia ufficiali che nel web.(1) Le notizie così ottenute sono risultate sovente eccessive, ridondanti, spesso mal presentate. Degli effetti avversi raramente viene indicata la frequenza di comparsa, la gravità e la severità del sintomo (vedi Glossario).

Per ogni singolo farmaco si trovano mediamente 50 effetti avversi che comprendono in genere sintomi tra quelli più facili da sperimentare nella vita di ogni giorno. Da un'inchiesta telefonica condotta in Nuova Zelanda è risultato che tra i 20 sintomi più facilmente denunciati nell'ultima settimana da un campione di 1000 intervistati, ben otto compaiono anche come effetti avversi nei prospetti informativi del 90% dei farmaci più comunemente in uso.(2) Esiste dunque una sostanziale sovrapposizione tra sintomi banali che tutti noi sperimentiamo nella vita di ogni giorno (cefalea, lombalgia, stanchezza...) e gli effetti avversi da farmaci maggiormente segnalati. A riprova di questo valga il paradosso del celecoxib, un anti-infiammatorio spesso usato per il mal di schiena, per il quale lo stesso sintomo compare fra gli effetti avversi segnalati!

Un paziente che ha aspettative negative sui farmaci sperimenterà più facilmente l'effetto nocebo (vedi Glossario), lamentando almeno uno degli effetti collaterali prospettati e probabilmente sospenderà la cura. D'altra parte se il medico si limita a segnalare al paziente solo gli effetti avversi più gravi, omettendo quelli più lievi e banali, può creare insicurezza e sfiducia nel paziente più pignolo, che troverà invece decine di effetti avversi sul web.

Cautela va posta anche nella valutazione della letteratura. Per gli effetti avversi che compaiono dopo molti mesi di terapia sono certamente più validi gli studi osservazionali degli RCT, in genere di breve durata e su campioni molto selezionati di popolazione. Così le fratture atipiche di femore, che possono incorrere dopo anni di uso dei bisfosfonati, non sarebbero mai state collegate a questa categoria di farmaci in base ai soli RCT. E d'altra parte però le segnalazioni di cancro esofageo con l'uso sempre di bisfosfonati non sono state confermate da studi ad hoc.

Gli studi osservazionali hanno in genere due difetti, tendono a sottostimare effetti avversi rari ma pericolosi e sovrastimare quelli banali. Presentare quindi una lista di effetti avversi non è cosa facile, si dovrebbe pensare ad una tabella dei soli fatti accertati da evidenze. Invece il bugiardino sembra redatto più dall'ufficio legale dell'azienda produttrice per evitare contestazioni in merito che per informare chi lo legge.

Si parla molto di health literacy, definita come il grado di abilità nel prendere decisioni informate. Sarebbe ora di standardizzare la maniera di presentare gli effetti avversi da farmaci in modo da fornire una informazione più bilanciata sia per i pazienti che per gli stessi medici.

Giovanni Peronato

1. *Tan K et al. Unhelpful information about adverse drug reactions. BMJ 2014;349:g5019 doi:10.1136/bmj.g5019*

2. *Keith J et al. How common are symptoms? Evidence from a New Zealand national telephone survey. BMJ Open 2014;4:e005374. doi:10.1136*

Glossario minimo

- [Effetti collaterali (side effects): sono eventi benefici o meno che possono accadere nell'usare un farmaco (ad esempio per il minoxidil, anti ipertensivo, veniva segnalato come effetto collaterale l'aumento della peluria, evento sfruttato poi come effetto principale nelle formulazioni per la ricrescita dei capelli).
- [Effetti avversi (adverse effect): eventi indesiderati non necessariamente legati al farmaco.
- [Reazione avversa da farmaci (ADR: adverse drug reaction): indica sempre un evento indesiderato e legato da nesso causale al farmaco, pur somministrato a dosi corrette.
- [Gravità (seriousness): si dice di una reazione avversa ad un farmaco quando può comportare un danno grave al nostro organismo.
- [Severità (severity): quantifica l'intensità di un evento avverso da farmaci.
- [Placebo: si intende un effetto benefico prodotto da aspettative positive sul farmaco.
- [Nocebo: contrariamente all'effetto placebo, si intende un effetto avverso legato alle aspettative negative al trattamento.

Fonte: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) www.ich.org/

9. Senza parole

Al 47° congresso nazionale della SITI (Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica) tenutosi a Riccione dal 1 al 4 ottobre 2014, oltre ai soliti stand dell'industria, era presente un ambulatorio in cui a tutti i congressisti veniva offerta gratuitamente l'iniezione del Prevenar (il vaccino contro lo Streptococco Pneumoniae prodotto dalla Pfizer).

Il nuovo presidente della SITI, Carlo Signorelli, professore ordinario di Igiene all'Università degli Studi di Parma, eletto proprio al termine del congresso di Riccione, ha dichiarato: "Qualità scientifica dei nostri lavori, collaborazione con altre società scientifiche e grande attenzione ai conflitti di interesse saranno alcuni dei fiori all'occhiello della mia Presidenza". Alla luce dell'episodio sopra citato, seguiremo con attenzione il suo impegno in ambito societario sul tema del conflitto d'interessi.

10. No advertising, please, dall'Australia

Una nuova campagna è stata lanciata dal Royal Australian College of General Practitioners l'11 ottobre 2014. Si chiama No Advertising Please e, nel tentativo di ridurre le prescrizioni di farmaci inappropriate e dannose, chiede ai medici di smetterla di ricevere i rappresentanti dell'industria farmaceutica. Più di 100 medici hanno già aderito e manterranno la promessa per un anno. Il forum delle associazioni dei consumatori australiane ha dato il benvenuto alla campagna dicendo che "porta un nuovo e rinfrescante livello di trasparenza nella pratica medica" e che "può rilanciare il livello di fiducia dei pazienti nei loro medici".

La federazione dell'industria farmaceutica australiana ovviamente non è d'accordo ("l'idea che si possa ignorare l'informazione dall'industria farmaceutica, che ha realizzato ricerca fondamentale per il trattamento delle malattie, è al meglio risibile e al peggio sciatta", ha detto il suo presidente), ma nell'esprimersi ha involontariamente fatto pubblicità alla campagna, aumentandone la visibilità sui media.

Ma uno degli istigatori della campagna, il Dr Justin Coleman, ha spiegato in un articolo, riprodotto qui sotto, le ragioni per cui "se io fossi un paziente, avrei più fiducia nella qualità delle prescrizioni del mio medico se sapessi che non riceve i rappresentanti dell'industria".

No Advertising Please

Justin Coleman

Nonostante le vendite porta a porta siano vecchie quanto l'Enciclopedia Britannica, i rappresentanti dell'industria farmaceutica sembrano resistere a questo declino. Il commercio che propongono non solo continua ad essere fiorente (6 miliardi di dollari l'anno negli USA), ma contribuisce a creare il mito che il loro lavoro sia di tipo educativo, e non promozionale, per molti dei medici che continuano ad aprire loro la porta. È il trionfo del marketing: efficace al punto di scomparire.

Un'indagine ha appena mostrato che circa la metà dei medici che prescrivono molti farmaci citano i rappresentanti dell'industria come fonte più importante di aggiornamento sui nuovi farmaci. Questo affidarsi ai rappresentanti è degno di nota, data la quantità di informazioni disponibili dalle agenzie pubbliche (bollettini, manuali, guide elaborate in molti ospedali, etc), che forniscono informazioni equilibrate, basate su evidenze e con il solo obiettivo di migliorare la cura dei pazienti. In contrasto, la preoccupazione principale dei rappresentanti è aumentare le vendite dei loro prodotti, condizione per la quale hanno accettato il lavoro che è stato loro offerto. E questo obiettivo si sovrappone solo parzialmente a quello riguardante la qualità delle cure per i pazienti.

Immaginate, per esempio, che cinque rappresentanti promuovano farmaci simili per la stessa condizione. Niente di sbagliato con i farmaci; funzionano tutti bene. Ogni rappresentante vuole aumentare le vendite del suo farmaco e diminuire quelle dei concorrenti. I benefici per i pazienti non rientrano nell'equazione. Il medico potrà scegliere tra farmaci simili sulla base degli effetti collaterali e di fattori individuali del paziente, ma questa informazione è più facilmente disponibile, e in maniera più affidabile, da fonti indipendenti. Alla fine, se tutti e cinque i farmaci sono adatti, la scelta del medico potrebbe essere basata sul costo. Ma il farmaco che costa meno potrebbe non avere un rappresentante che bussa alla porta del medico.

In molti casi, le linee guida sconsigliano qualsiasi trattamento farmaceutico; una perla informativa che quei medici che pensano che ricevere tutti e cinque i rappresentanti sia la scelta più equilibrata probabilmente mancheranno. Qualsiasi equilibrio essi raggiungano tra pranzi gratuiti e regali di marca è improbabile che riguardi l'uso del farmaco meno costoso (con molti anni di prove su efficacia e sicurezza), e meno che meno di un trattamento a zero spese. Nessuno parlerà loro di ridurre le prescrizioni, e le probabilità di veder bussare alla loro porta un rappresentante che non bada ai profitti e consiglia l'esercizio fisico sono minori di quelle di veder apparire la slitta di Babbo Natale. Peccato per i loro pazienti, perché l'esercizio fisico regolare potrebbe far smettere di

usare molti farmaci per problemi cardiovascolari. Basta leggere linee guida indipendenti.

Il rapporto “Fare in modo che i medici dicano sì ai farmaci” mostra che, nonostante l’obiettivo dichiarato dell’industria farmaceutica sia incoraggiare l’uso del farmaco giusto per la persona giusta al momento giusto, spesso succede il contrario. Gli esempi includono il marketing che ha portato i medici a prescrivere farmaci quando i farmaci non sono indicati, a prescrivere farmaci più costosi quando ce ne sono di meno cari ed egualmente efficaci, o a prescrivere farmaci di una categoria sbagliata. In ogni caso, i costi per il sistema sanitario aumentano.

In un mondo basato sull’evidenza, l’accesso online a informazione indipendente e di alta qualità dovrebbe aver eliminato l’argomentazione sui “bisogni educativi” dei medici, così come ha fatto mettere in soffitta l’Enciclopedia Britannica, ha detto Fiona Goodlee, redattore capo del British Medical Journal, in un recente programma della BBC (“Chi paga il tuo medico?”).

L’industria del farmaco ha un irriducibile conflitto d’interessi. Devono far soldi per i loro azionisti, com’è giusto e legittimo che sia, e nel far questo spesso creano buoni prodotti di cui ci fidiamo e abbiamo bisogno. Ma non hanno un ruolo legittimo nell’educazione dei medici. E tuttavia la maggioranza dei medici considera le visite dei rappresentanti una parte normale della settimana lavorativa. Fuori dall’ospedale, molte delle rare occasioni per discutere di argomenti clinici con i colleghi avvengono in presenza di un rappresentante che spinge gentilmente la discussione verso un nome commerciale. Queste conversazioni con in mano una tartina sono poi rinforzate dai materiali che il rappresentante lascia in omaggio.

Quelli che insistono a dire che i medici sono troppo intelligenti per essere influenzati da piccoli regali dimenticano che anche i responsabili del marketing sono intelligenti, e che hanno attentamente realizzato ricerche sull’effetto dei doni. I regali creano aspettative e obblighi. Non è necessario ricordare l’importanza di sviluppare un rapporto leale attraverso i doni. L’essenza di questo donare è: corrompere in maniera tale che non sembri corruzione.

E allora, perché i medici continuano a ricevere i rappresentanti? Quelli intervistati nell’indagine di cui sopra danno le seguenti spiegazioni: educazione e risposte rapide alle domande; interazione sociale e pausa in una giornata molto indaffarata; regali e pranzi; norma culturale; e pressione da parte dei colleghi che ricevono i rappresentanti. Molti rappresentanti sono certamente persone colte e piacevoli, per una pausa durante il lavoro. Sono anche cortesi e amichevoli. Ma non è loro compito diventare amici dei medici nel senso comune del termine. Fugh-Berman descrive questo loro lavoro come “dosi elegantemente titolate di amicizia”.

I medici tendono a pensare di poter separare il grano dal loglio, scartando l’informazione più distorta e recependo solo quella che ritengono più vera. Quando è stato loro chiesto quanto i rappresentanti dell’industria farmaceutica influenzino le loro prescrizioni, il 61% di un campione di medici ha risposto che non vi era nessuna influenza, e solo l’1% ha ammesso esservi un effetto importante. Ma quando è stato chiesto agli stessi medici quanto fossero influenzati i loro colleghi, solo il 16% ha risposto non esservi alcun effetto, mentre il 51% credeva che l’effetto fosse grande.

Un paradosso? No, semplice natura umana. I medici sono sufficientemente svegli da capire che l’industria farmaceutica deve garantire agli azionisti che i miliardi spesi in rappresentanti siano recuperate dall’aumento delle prescrizioni. Ma i medici sanno anche che le loro decisioni dovrebbero essere basate su prove di efficacia, non sul marketing. Questa contraddizione mentale è risolta dal 99% dei medici pensando di non far parte di quel 51% che si lascia influenzare dai rappresentanti. Quelli sono gli altri!

Alla fin fine, che importa se il marketing ha una grande influenza sulle prescrizioni? Basta che il farmaco funzioni, o no? Una revisione sistematica su 40 anni di ricerca pubblicata ha trovato un’associazione tra ricevere i rappresentanti e aumentare le prescrizioni, con preferenza per quelle più costose e meno appropriate, che meno probabilmente seguono le linee guida accettate. In media, ciò indica uno svantaggio per i pazienti di medici che ricevono i rappresentanti. Se io fossi un paziente, avrei più fiducia nella qualità delle prescrizioni del mio medico se sapessi che non riceve i rappresentanti dell’industria.

Scrivo spesso di questo su riviste mediche, a volte tra l'opposizione dei miei colleghi. Un'obiezione di quest'anno è stata la seguente. Perché noi medici di famiglia dobbiamo vergognarci di ciò? Di tanto in tanto c'è qualche articolo isterico sui giornali, ma il paziente medio non ci fa caso. Io la penso diversamente. Le indagini delle associazioni di consumatori mostrano regolarmente le preoccupazioni riguardanti l'influenza sulle prescrizioni dei medici da parte dei rappresentanti, più di quanto le riconoscano i medici.

I pazienti quindi ci fanno caso. Ed è ora che si incoraggino educatamente i medici a cercare informazioni sui farmaci da fonti indipendenti, e non dal marketing. Per favore visitate il sito della campagna No Advertising Please (<http://noadvertisingplease.com.au>) e date il vostro sostegno ai medici che hanno deciso di non ricevere i rappresentanti.

Traduzione di Adriano Cattaneo da <http://blogs.crikey.com.au/croakey/2014/10/09/new-campaign-urges-doctors-to-stop-seeing-drug-reps/>

PS: il *British Medical Journal*, nel dare notizia di questa campagna (www.bmj.com/content/349/bmj.g6183), ha citato i NoGrazie: "la campagna segue simili iniziative negli USA (<http://nofreelunch.org/index.htm>), Italia (www.nograzie.eu), Germania (www.mezis.de/en.html), e Gran Bretagna (www.healthyskepticismuk.com)."

11. La medicina è la soluzione ai problemi della salute globale?

Se una bambina nasce in Canada vivrà 83 anni. Se la stessa bambina nasce in Africa vivrà 55 anni. Alla base di questa disparità stanno le disuguaglianze nell'accesso alle vaccinazioni e all'acqua potabile, il reddito, l'istruzione, oltre ad altri fattori importanti per la salute. Gli obiettivi di sviluppo del millennio termineranno nel 2015, e oggi sta emergendo un nuovo programma di salute globale che ha come priorità la salute mentale, le malattie non trasmissibili e la copertura sanitaria universale. Tutto ciò è positivo, ma l'eccessiva medicalizzazione della salute globale, come di altri aspetti della vita e della salute umana, offre una visione ristretta dei problemi di salute globali e limiterà il successo delle soluzioni proposte.

Soluzioni sociali piuttosto che mediche

La medicalizzazione dei problemi umani si caratterizza per un riduzionismo che ignora il contesto e produce risposte tecnologiche quali medici, farmaci, e strumenti sanitari. Ma è causa di disempowerment ed è costosa, oltre che potenzialmente dannosa. Infatti, la medicalizzazione non affronta le radici dei problemi, distogliendo attenzione e risorse dalle "cause delle cause". Ad esempio, quando l'Unicef ha concentrato i propri programmi contro la malnutrizione sulla supplementazione con alimenti pronti all'uso, ha spostato l'attenzione e ignorato l'eliminazione delle barriere all'allattamento al seno, il prezzo degli alimenti, le politiche commerciali, e di altre cause all'origine dell'inadeguata alimentazione di madri e bambini. Allo stesso modo, gli investimenti nella vaccinazione di massa per il colera e la distribuzione di soluzioni reidratanti orali per le malattie diarroiche sono soluzioni tecniche a breve termine, mentre il problema più grande è quello dell'accesso all'acqua potabile e ai servizi igienici, causa delle cause della morte di 1,5 milioni di persone dall'anno. La storia insegna che concentrandosi solo sui determinanti medici e sanitari non si otterranno i guadagni di salute globale desiderati. Da molti anni è evidente che i veri determinanti della salute sono sociali e politici: il reddito, l'istruzione, l'alloggio, la governance e l'ambiente. E che il miglioramento della salute e dell'aspettativa di vita non sono il risultato della biomedicina, a cui si deve solamente il 10-43% della salute della popolazione (ndt: il secondo numero è molto ottimistico).

Tre preoccupazioni per la salute globale medicalizzata

Tre delle priorità della futura agenda della salute globale sono: la salute mentale, le malattie non trasmissibili e la copertura sanitaria universale. In tutti e tre i casi, la comprensione e le soluzioni per questi problemi sono declinate a favore della biomedicina a scapito del contesto sociale e politico. Alcuni esempi:

[Gli sforzi per migliorare la fornitura di assistenza sanitaria mentale in Sud Africa aumentano la partecipazione e la consapevolezza dei servizi sanitari locali, ma non affrontano le disuguaglianze di genere, le ingiustizie e la povertà, alla radice del problema della salute mentale. Anche raccomandando degli interventi psicosociali in aggiunta ai farmaci, come sta facendo il programma "Mental Health Gap Action" dell'OMS, è possibile che siano trascurati i determinanti sociali e politici.

[Per quanto riguarda l'epidemia di malattie non trasmissibili, la risposta è medicalizzata. Le strategie sono volte a modificare il comportamento individuale: un uso maggiore di farmaci, il monitoraggio medico, la diminuzione del consumo di tabacco, dell'alcool e del cibo malsano. L'individualizzazione del problema devia l'attenzione dal contesto sociale ed ambientale che limita le scelte delle persone (ad esempio la disponibilità, l'accessibilità, e l'accettabilità dei prodotti alimentari). Il programma per la lotta alle malattie non trasmissibili è dominato dalla visione dei medici e delle industrie sanitarie che dispensano farmaci per la prevenzione e il trattamento, che non affrontano i determinanti sociali delle malattie non trasmissibili né sono garanzia di salute della popolazione. Per i fattori di rischio dietetici, il programma si basa su strategie "dal basso" per cambiare il comportamento degli individui tramite l'istruzione di massa o la promozione della salute tramite una dieta sana e una vita attiva. Questo trascura i determinanti "dall'alto" della salute, come il marketing. L'evidenza indica anche che i fattori di rischio dietetici e l'inattività fisica sono fortemente influenzati dalla produzione e commercializzazione di pratiche e costrutti sociali piuttosto che dalle preferenze individuali.

[Infine, la campagna per la copertura sanitaria universale medicalizza la salute globale rendendo l'accesso alle cure sanitarie la priorità, confondendo sanità con salute. La campagna per la copertura sanitaria universale è in gran parte focalizzata su problemi tecnici e di finanziamento, mentre sono sottovalutate le azioni necessarie al di fuori della settore sanitario, con scarsa attenzione ai determinanti sociali e politici, al diritto alla salute, alla partecipazione della comunità, alle sfide di attuazione a livello nazionale e ai potenziali conflitti di interesse del settore privato. Focalizzandosi sulla prevenzione e le azioni curative a livello individuale, la salute della popolazione potrebbe restare scarsa o addirittura ridursi nonostante la copertura universale.

La miopia del sistema sanitario

La medicalizzazione dei problemi di salute globali rafforza una visione a breve termine mentre per lo sviluppo della salute è necessaria una visione a lungo termine. La visione a breve termine produce un approccio eccessivamente incentrato su interventi come vaccini, farmaci, dispositivi e attrezzature che possono essere rapidamente acquistati e distribuiti. Ad esempio, le strategie per le malattie non trasmissibili destinate ad influenzare le scelte individuali o l'accesso ai farmaci sono "soluzioni rapide" che non avranno un impatto, al contrario di strategie a livello di popolazione, volte ad affrontare determinanti sociali e politici, tra i quali politiche governative come la regolamentazione del marketing, l'etichettatura degli alimenti, l'introduzione di prezzi minimi per l'alcool o la pianificazione urbana per incoraggiare l'attività fisica. La visione a breve termine è supportata dalla crescente attenzione dei donatori sui risultati e l'impatto, che incentiva gli interventi e gli obiettivi facili da implementare, monitorare e misurare. Ma cambiamento e miglioramenti sostenibili sono necessari più di soluzioni mediche e obiettivi a breve termine. Interventi strutturali e politiche per andare alla radice delle cause richiederanno determinazione politica e una visione di lungo termine.

Chi ci guadagna dalla medicalizzazione della salute?

Medicalizzare la salute globale avvantaggia il settore sanitario, ed in particolare l'industria farmaceutica. La medicalizzazione non controllata può causare disease mongering e speculazione, e può portare, piuttosto che ad un vantaggio per la salute pubblica, a causare sovradiagnosi e sovratrattamento con conseguenti danni. La medicalizzazione distoglie l'attenzione dal fatto che l'industria di alcool, alimenti e bevande contribuiscono ai problemi della salute globale, distraendo così da azioni mirate al cambiamento della condotta delle aziende. Dato l'evidente conflitto di interessi, non deve sorprendere che l'industria sostenga la visione di più medici, più medicine, e più prodotti e servizi medicali, nonché l'attenzione al cambiamento del comportamento individuale.

Nel 2011, durante il Summit delle Nazioni Unite sulle malattie non trasmissibili, le lobbies delle aziende alimentari e di bevande hanno contrastato la discussione e l'impegno per le azioni relative agli interventi normativi e fiscali più efficaci. Nel 2013, nel corso dell'Assemblea Mondiale della Sanità, l'industria ha propagandato gli effetti "nocivi" della tassazione e del divieto di marketing. Al contrario, l'industria appoggia strategie meno efficaci come l'approccio educativo individuale per incoraggiare a smettere di fumare, a diventare più attivi e a bere con moderazione. Tutte queste industrie minano attivamente i programmi e le politiche di salute pubblica cooptando politici e professionisti della salute per opporsi alla regolamentazione pubblica, riferendosi all'intervento del governo come uno "stato bambinaia" per oscurare la percezione del pubblico. Questo vale anche per l'industria farmaceutica globale che sta puntando per le malattie non trasmissibili e la salute mentale sui mercati dei paesi in via di sviluppo. Società di ricerca di mercato prevedono che le vendite annuali di farmaci nelle economie emergenti raddoppieranno per raggiungere i 300 miliardi di dollari (230 miliardi di euro) nel 2020, ed entro il 2015 il mercato globale della salute mentale aumenterà sino a 88 miliardi di dollari. La Federazione Internazionale dell'Associazione dei Produttori Farmaceutici stima che 4100 nuovi farmaci sono in cantiere per la cura delle malattie non trasmissibili, e i vaccini per il cancro, le malattie cardiovascolari, il diabete e l'obesità saranno la miniera d'oro del futuro. Per soddisfare la crescente epidemia di salute mentale, sono oltre 200 i prodotti in fase di sviluppo; ed il mercato si espanderà se le nuove aree di trattamento, come il disturbo bipolare e la psicosi, saranno sostenute nei paesi in via di sviluppo. Se questo accade, è probabile che il disease mongering di salute mentale si globalizzi ulteriormente.

Rifocalizzare gli sforzi globali

Anche se il programma di promozione della salute mentale, di lotta alle malattie non trasmissibili e di copertura sanitaria universale è il benvenuto, la medicalizzazione di queste questioni non produrrà i miglioramenti sperati. Dobbiamo sfidare la medicalizzazione attraverso più ricerca partecipativa, l'esclusione dell'industria dalla programmazione dell'agenda, la gestione dei conflitti di interesse, una focalizzazione sul diritto alla salute ed una maggiore attenzione ai determinanti di salute politici e sociali. Insieme, questi sforzi possono ampliare l'ordine del giorno per includere, oltre a soluzioni mediche e tecniche, l'azione sociale e politica, per il miglioramento della salute globale.

Sintesi di un'analisi pubblicata di Jocelyn Clark sul British Medical Journal (BMJ 2014;349:g5457), a cura di Luca Iaboli.

12. Interventi regolatori su interazione medici-industria?

Una revisione sistematica degli studi sugli interventi legislativi e formativi e sulle politiche, mirati all'interazione tra medici e industria farmaceutica

È verosimile che i rappresentanti farmaceutici influenzino le abitudini prescrittive e il

comportamento professionale dei medici.

I medici possono avvantaggiarsi delle loro relazioni con l'industria farmaceutica per accedere alle informazioni sui nuovi farmaci e nuovi prodotti. Tuttavia le gratificazioni finanziarie riservate loro potrebbero anche persuaderli a prescrivere farmaci più nuovi e più cari.

Uno studio sulle strategie di marketing ha evidenziato che la personalizzazione dell'approccio ai medici da parte dell'industria può fare aumentare del 30% il consumo dei nuovi farmaci.

D'altra parte diversi studi hanno visto che rischi ed effetti collaterali dei medicinali spesso non vengono riferiti dai rappresentanti farmaceutici ai medici.

Contemporaneamente vi è la preoccupazione che, pagando la formazione continua dei medici, l'industria influenzi il comportamento dei medici per il suo vantaggio industriale. Una recente revisione sull'argomento ha dimostrato che le attività formative sponsorizzate dall'industria sono viziate in favore dei prodotti dello sponsor e che i medici che vi partecipano successivamente prescrivono questi prodotti più spesso che non quelli della concorrenza.

Uno studio ha evidenziato come i rappresentanti farmaceutici comunemente usano differenti tecniche per presentare i prodotti ai medici.

Come risultato di queste preoccupazioni i legislatori hanno cercato di migliorare la trasparenza delle relazioni tra medici e industria. Un esempio, negli Stati Uniti, è il Sunshine Act che dal 2010 obbliga l'industria a dichiarare i pagamenti in favore dei medici e degli ospedali di insegnamento.

Inoltre sono stati organizzati corsi e seminari per aiutare i medici a limitare i propri contatti con l'industria, conoscendo meglio il conflitto d'interesse associato all'accettazione di regali e di altri incentivi economici e i loro potenziali effetti sulla assistenza ai pazienti.

L'obiettivo dello studio è di rivedere in maniera sistematica gli effetti degli interventi rivolti alle interazioni tra medici e industria farmaceutica.

Sono stati selezionati in letteratura studi osservazionali, trials non controllati e trials controllati (RCT), pubblicati in inglese che confrontassero un intervento innovativo con la pratica abituale e che riguardassero medici in attività (non studenti o specializzandi o altri professionisti).

Gli interventi potevano essere di tipo legislativo, formativo, programmi di indirizzo o altri programmi aventi come obiettivo l'interazione medici – industrie farmaceutiche (incontri con i rappresentanti farmaceutici, conferenze, viaggi sponsorizzati).

I risultati degli interventi potevano essere espressi in termini di conoscenza (es. potenziali effetti delle interazioni sul comportamento prescrittivo dei medici), atteggiamento (nei confronti dell'utilità dell'informazione da parte dell'industria) comportamento (comportamento prescrittivo e tasso di contatto con i rappresentanti).

Di 11.189 citazioni inizialmente trovate in letteratura, alla fine della selezione solo 4 studi (1 RCT e 3 studi osservazionali) corrispondevano ai criteri di scelta. Tutti e 4 gli studi, condotti in UK, USA ed Australia, riguardavano un solo tipo di interazione, quello del medico con il rappresentante farmaceutico. Il numero di medici coinvolti variava da 14 a 79.

Uno studio ha valutato gli effetti di un intervento di formazione in collaborazione tra autorità sanitaria e industria farmaceutica; gli altri tre l'impatto di restrizioni agli incontri tra medico e rappresentante farmaceutico.

Freemantle ha condotto un RCT in UK, su 79 practices per valutare gli effetti di un approccio collaborativo tra industria farmaceutica e autorità sanitaria locale. L'obiettivo era quello di convincere i medici a sostituire la prescrizione di un certo inibitore di pompa con uno equivalente ma meno costoso, come suggerito dalle linee guida. I medici del gruppo intervento (40 practices) dovevano ricevere un rappresentante farmaceutico che avrebbe dettagliato il contenuto delle linee guida. L'attività informativa del rappresentante farmaceutico era accreditata dall'autorità sanitaria locale (i medici che accettavano questa iniziativa ricevevano un credito formativo) e la visita del rappresentante era preannunciata da un consulente farmaceutico. Sia il gruppo di intervento sia il gruppo di controllo (39 practices) ricevettero il testo delle linee guida, e furono oggetto delle

normali attività di marketing farmaceutico e di informazione dell'autorità sanitaria. I ricercatori non osservarono nessuna differenza nel comportamento prescrittivo dei due gruppi e nei costi generati. Entrambi i gruppi seguivano i consigli delle linee guida.

Boltri ha condotto uno studio di coorte retrospettivo su di una nuova politica di proibizione di distribuzione di campioni gratuiti di farmaci antipertensivi. Erano coinvolti 24 studi di MMG, 8 medici assistenti e 1 ambulatorio specialistico negli USA. A distanza di 6 mesi dall'introduzione delle nuove restrizioni, la prescrizione di farmaci di prima linea per l'ipertensione aumentò tra il 38 e il 61%.

Spurling e Mansfield in Australia hanno esaminato una coorte di 14 partecipanti 3 mesi prima e 9 mesi dopo l'introduzione di una serie di regole sull'accesso dei rappresentanti agli studi medici: le segretarie non prendevano appuntamenti dei rappresentanti e non accettavano materiale promozionale, i rappresentanti non avevano accesso agli armadi dei campioni gratuiti di medicinali, i medici che desideravano incontrare i rappresentanti potevano farlo fuori dell'orario di visita. A 3 e a 9 mesi dall'intervento il materiale promozionale diminuì rispettivamente del 32% e del 21% e i campioni farmaceutici del 59% e 70%.

Il numero di prescrizioni per visita/paziente che era 0,99 scese a 0,92 e 0,54 a 3 e 9 mesi rispettivamente. La proporzione di farmaci generici salì dal 4% al 8,6% e al 8,1%.

Hartung in Ohio ha confrontato 18 mesi di prescrizioni precedenti e 18 mesi di prescrizioni successive all'interruzione delle visite dei rappresentanti e alla proibizione di accettare e distribuire campioni gratuiti in un gruppo di studi di MMG afferenti al programma Medicaid, confrontati con un gruppo di controllo.

La prescrizione di prodotti oggetto di promozione diminuì del 1,4% e quella degli altri prodotti aumentò del 3%. Subito dopo l'attuazione delle nuove regole il costo medio delle prescrizioni aumentò di 5,2 dollari.

Conclusioni

Sebbene il numero di studi esaminati sia basso e che tutti riguardino in qualche modo l'interazione con i rappresentanti farmaceutici, sembra di poter concludere che le politiche restrittive sono più efficaci dell'approccio collaborativo.

Probabilmente sono anche più facili da attuare e da valutare. È vero peraltro che impedire le visite dei rappresentanti, in certe situazioni come per esempio nei paesi a basso reddito, rischia di creare un gap informativo sui nuovi farmaci per una discreta percentuale di medici.

Per quanto riguarda altre modalità di intervento sulla interazione medici industria farmaceutica, sarebbe interessante che si analizzasse l'impatto del Sunshine Act sulle prescrizioni dei medici.

Inoltre un report dell'WHO e di HAI nel 2005 ha suggerito che interventi quali codici di autoregolamentazione dell'industria o linee guida dei rappresentanti farmaceutici non cambiano l'attuale situazione, mentre attività di formazione sulle tecniche di promozione possono modificare l'atteggiamento dei medici.

Alkhaled L et al.: Legislative, educational, policy and other interventions targeting physicians' interaction with pharmaceutical companies: a systematic review. BMJ Open 2014;4:e004880 doi:10.1136/bmjopen-2014-004880

Traduzione e sintesi di Guido Giustetto