



# NO GRAZIE

## Lettera di informazione periodica

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

Lettera n. 37 – Marzo 2016

### Giocare d'anticipo

“Il prossimo 30 giugno Farmindustria riceverà il nuovo codice di condotta adottato dall'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Efpia), che prevede la pubblicazione di tutti i contributi erogati ai medici dalle industrie del farmaco: dalle sponsorizzazioni per partecipare ai congressi medici a quelle per fare da relatore a incontri organizzati dalle aziende, dalle consulenze alla partecipazione a comitati consultivi. Le informazioni saranno disponibili su una piattaforma pubblica. Sarà uno strumento attraverso cui alimentare la trasparenza e sconfiggere così i "pregiudizi" esistenti sulla relazione fra queste aziende e i camici bianchi”, ha dichiarato all'AdnKronos Salute, Massimo Scaccabarozzi, presidente di Farmindustria.

Della serie: meglio farcela da noi la legge, che lasciarla fare agli altri.

### Indice

Indice	
1. “No Grazie” e “Illuminiamo la Salute”: primo incontro	Pag. 2
2. La proliferazione e la trasparenza finanziaria delle società di ginecologia	Pag. 2
3. Dichiarazioni di conflitto di interessi: i conti non tornano	Pag. 5
4. Provaci ancora Pfizer: la bufala del costo dei farmaci	Pag. 6
5. Tumori: meglio prevenire che curare, ma Big Pharma non è d'accordo	Pag. 7
6. Probiotici: prenderli in gravidanza dimezza il rischio di allergia nel neonato?	Pag. 9
7. Interessi economici-finanziari e ricerca in ambiente e salute	Pag. 12
8. Pagare gli autori di un articolo per farsi citare	Pag. 13
9. L'importanza per la salute pubblica di dichiarare i finanziamenti	Pag. 14

## “No Grazie” e “Illuminiamo la Salute”: primo incontro

Chi ci legge conosce il movimento “No Grazie” e forse anche uno o più dei “No Grazie” che vi partecipano: non ci spendiamo neppure una parola.

Forse qualcuno non conosce “Illuminiamo la Salute” e perciò parliamone un po'.

Si tratta di un'iniziativa nata dalla collaborazione tra quattro Associazioni:

- Gruppo Abele Onlus (“sociale” significa diritti e giustizia, <http://www.gruppoabele.org>),
- Libera di don Ciotti (Associazioni, nomi e numeri contro le mafie, <http://www.libera.it>),
- Avviso Pubblico (rete degli enti locali per la formazione civile contro le mafie, <http://www.avvisopubblico.it>),
- CORIFE Piemonte (Consorzio per la Ricerca e l'Istruzione Permanente in Economia - Piemonte, <http://coripe.dontbenegative.it>).

Quattro organizzazioni impegnate nella lotta all'illegalità e alla corruzione. *Illuminiamolasalute* le ha coinvolte in un progetto per l'integrità nel sistema sanitario e sociale: promozione della legalità, prevenzione delle opacità e delle infiltrazioni malavitose, evidenza ai comportamenti positivi, in ogni ambito legato alla salute e al benessere della popolazione.

*Illuminiamolasalute* ([www.illuminiamolasalute.it](http://www.illuminiamolasalute.it)) vuol promuovere una cultura fondata sulla prevenzione di tutte le forme di illegalità, anche attraverso l'organizzazione di eventi formativi e incontri sui temi di competenza.

*Illuminiamolasalute* ha invitato *NoGrazie* ad un primo confronto al fine di trovare sinergie e punti in comuni sui quali innestare progettualità future. Durante l'incontro sono emersi in particolare:

- lo sforzo informativo di *Illuminiamolasalute*, per rendere collettività ed enti più consapevoli dei rischi che comporta l'illegalità, rischi di decadenza del sistema sanitario, oltre che di salute per i singoli;
- la difficoltà delle istituzioni a fronteggiare abilità tecniche, scientifiche e manageriali di chi le contrasta attraverso comportamenti e azioni illegali;
- i bisogni formativi per portare la prevenzione dell'illegalità oltre il formale rispetto delle norme, verso una integrità, che sia condotta specchiata, cultura solida, adesione ai principi proclamati nelle norme fondamentali, come la Costituzione e l'Istituzione del SSN.

Cercheremo ambiti di collaborazione, nell'individuazione dei diritti negati (ad esempio di accesso a determinati servizi e prestazioni sanitarie nei tempi adeguati) e nella formazione dei giovani medici, ai quali in rarissime occasioni viene offerta l'opportunità, durante il corso di studi, di soffermarsi, su questi temi.

Chi può proporre idee e collaborazione sia il benvenuto!

*Daniele Agostini*

## 2. La proliferazione e la trasparenza finanziaria delle società di ginecologia

È stato recentemente pubblicato un articolo il cui obiettivo era identificare le società italiane di ostetricia e ginecologia, definirne le caratteristiche e accertarne la trasparenza finanziaria attraverso indagini basate sui siti presenti in internet e l'analisi dei relativi contenuti.(1) Si tratta di un argomento di grande interesse per NoGrazie.

Gli autori ricordano che i conflitti d'interesse (COI) sono stati definiti come “un set di circostanze che creano il rischio che le azioni e il giudizio professionale riguardo a un interesse primario possano essere indebitamente influenzate da un interesse secondario”. L'interesse primario di una società scientifica va inteso come quello di promuovere la migliore qualità delle cure (in un ambito specifico), anche attraverso l'educazione continua dei suoi iscritti. L'interesse secondario va inteso

(in questo caso) come il benessere finanziario della società, insieme al profitto finanziario di qualche industria. Questo avviene non solo se la società riceve denaro dalle case farmaceutiche o dalle case produttrici di tecnologie inerenti alla società stessa, ma anche se membri della società hanno legami finanziari con l'industria che possono portare a influenzare le azioni e le decisioni all'interno della società stessa. Ricordano ancora che il COI è una condizione in cui uno si trova, non un comportamento. E sebbene COI e bias non siano sinonimi, il primo costituisce un fattore di rischio dimostrato per il secondo.

Le informazioni cercate in internet vertevano su:

1. le caratteristiche generali della società e del suo sito web (anno di istituzione, se la sede è indipendente o nei locali di un'organizzazione di congressi e provider di educazione continua in medicina (ECM), se sono disponibili online lo statuto della società e la descrizione dell'attività di ECM, se nel programma dell'ultima riunione annuale sono incluse sessioni sponsorizzate, se sul sito si trovano pubblicità delle industrie o link che rimandino a siti di industrie;
2. la trasparenza finanziaria dell'associazione (discussione dei COI finanziari nello statuto, politica di interazione con le industrie, disponibilità online dei COI in essere per il presidente, il past president e il presidente eletto e per i membri del consiglio e dello staff, disponibilità online della situazione finanziaria annuale, informativa sui sussidi dell'industria e sulle donazioni individuali, e l'indicazione degli sponsor dell'ultimo congresso annuale basata su una spiegazione scritta piuttosto che su un semplice logo).

Sono state identificate 56 associazioni professionali di ostetricia e ginecologia. Ne sono state successivamente scartate 9 (perché società private, o gestite in modo individuale, o per caratteristiche religiose o socio politiche, o perché non più attive). Le caratteristiche delle 47 società rimanenti, in maggioranza di ginecologia, sono poi descritte nel testo e nelle tabelle dell'articolo. Sei società non hanno un sito web.

Tra il 1980 e il 2014 (anno dello studio) il numero delle società italiane di ostetricia e ginecologia è quadruplicato, partendo da 12 e crescendo alla media di una all'anno negli ultimi 35 anni. Le sedi delle associazioni sono indipendenti in 26 casi su 41, mentre per le restanti 15 le sedi sono nei locali di un'organizzazione di congressi e provider di ECM. Lo statuto è disponibile online per 32/41 società. Quarantasei società organizzano attività ECM e congressi, 9 includono sessioni sponsorizzate nei loro congressi annuali. Annunci pubblicitari o rimandi a link di industrie sono presenti sui siti di 12 su 41 società.

Per quanto riguarda la trasparenza finanziaria, nessuna delle società ha uno statuto che menzioni i COI. Nessuna ha almeno apparentemente sviluppato una politica di interazione con le industrie. I membri del consiglio spesso siedono in più di una società. I COI dei membri del consiglio della società e dello staff non sono mai riportati sui siti web. Nessuna società, tranne una, riporta sul web informazioni sui sussidi dell'industria e sulle donazioni individuali, e l'indicazione degli sponsor dell'ultimo congresso annuale. Anche i siti della AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani) e della SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia), le due società più importanti, sono carenti delle informazioni ricercate. Inoltre, sul sito della SIGO si fa pubblicità ad alcuni farmaci e alle case farmaceutiche che sponsorizzano corsi ed eventi.

Per gli autori dell'articolo l'aumento del numero delle società è inspiegabile. A volte vi sono addirittura dei doppioni, particolarmente nei sottogruppi di area ginecologica, quali fertilità e sterilità, chirurgia pelvica ed endoscopica, e uroginecologia. In nessun altro campo della medicina c'è stato un incremento così marcato. Una spiegazione teorica potrebbe essere che gli sponsor commerciali si sbilanciano a favore di patologie da cui si trae maggior profitto; in quest'ottica, la ginecologia può essere un'area più ricca e appetibile rispetto all'ostetricia in termini sia di farmaci che di dispositivi chirurgici e diagnostici. Ma è solo un'ipotesi.

La trasparenza finanziaria delle società si può dire che non esista, in quanto non si trovano pubblicate sui siti informazioni rilevanti, con l'eccezione del bilancio annuale di una singola piccola società ginecologica. Alcune società non hanno neppure un sito web. Sfortunatamente in Italia non c'è l'obbligo di pubblicare online i budget annuali e i dati riguardanti i finanziamenti ricevuti.

Poiché non è stato possibile verificare se e in che misura esistano dei rapporti finanziari tra le associazioni di ostetricia e ginecologia e l'industria, gli autori deducono che non è possibile escludere che questi rapporti non esistano. Questo vale anche per il supporto ai meeting annuali e ai corsi, sebbene in questo caso l'area di ostetricia e ginecologia non costituisca un'eccezione rispetto ai dati sul finanziamento complessivo del settore della ECM in Italia.

Quasi tutte le società identificate forniscono ECM con corsi e congressi. La mancanza delle indicazioni riguardanti il sostegno dell'industria all'attività ECM sui siti non è né sorprendente né illegale, ma solleva comunque interrogativi etici. Alcune di queste indicazioni si trovano sul sito dell'AGENAS, che si occupa del programma nazionale ECM per conto del Ministero della Sanità. Tuttavia i dati non sono chiari e i finanziamenti non quantificabili, mentre i nomi delle industrie che sponsorizzano sono elencati.

Gli autori dell'articolo pensano che le società scientifiche dovrebbero pubblicare i dati sui finanziamenti delle industrie spontaneamente, e farlo sui loro siti. Questo appare particolarmente importante quando le società che fanno attività ECM, che costituisce una fonte di reddito per il provider, non hanno una sede indipendente, ma sono ospitate da società che organizzano eventi, le quali possono ricevere denaro da industrie farmaceutiche e industrie di dispositivi medici, o quando la pubblicità o i link dei prodotti appaiono sui loro siti. D'altra parte, senza una valutazione formale del prodotto ECM, nessuna conclusione può essere tratta.

Anche i COI dei membri dei consigli di amministrazione e dei comitati esecutivi delle società non sono resi noti. In genere è difficile trovare membri privi di COI e dovrebbero comunque essere concentrati nei consigli delle poche e maggiori società di ostetricia e ginecologia. Se ci sono tante piccole società scientifiche, la difficoltà aumenta ed è praticamente impossibile trovare membri privi di COI. Questo può avere influenza sull'attività della società, incluso lo sviluppo e la pubblicazione di linee guida.

Queste situazioni sono presenti, secondo gli autori, anche in altri ambiti e il loro lavoro potrebbe servire da guida per indagare altre specialità. Inoltre, essi ricordano come siano già state pubblicate delle linee guida per prevenire l'influenza delle industrie e mantenere l'integrità delle associazioni mediche. Rothman et al, in un articolo del 2009 su JAMA, affermano che le società scientifiche dovrebbero andare verso un divieto assoluto sull'uso di fondi delle industrie, ad eccezione dei fondi derivati dalla pubblicità sulle riviste, e che i bilanci dovrebbero essere pubblici e dettagliati. Nel 1965, negli USA, è stato creato il Council of Medical Specialty Societies. Questo Council ha creato dei codici di comportamento per quel che riguarda la trasparenza delle società e i loro rapporti con le industrie. In particolare, il codice invita le società a rendere pubblici i COI, i bilanci e i rapporti dei membri dei loro consigli con le industrie, in modo che le informazioni possano essere conosciute da tutti i soci e dal pubblico. Ad oggi questo codice di comportamento è stato accettato da 32 società scientifiche del Nord America affiliate al Council e da 17 non affiliate.

Esistono comunque degli esempi di società trasparenti che pubblicano sul web i loro bilanci e gli introiti ricevuti dalle industrie, oltre ai pagamenti ricevuti dai membri dei loro consigli direttivi e i pagamenti fatti dalle compagnie per l'organizzazione dei congressi annuali. Una politica attenta ai COI viene già attuata da numerose società scientifiche e non sembra che questo abbia portato effetti negativi in termini di bilanci, di soci, di partecipazione ai congressi e di reclutamento di leader.

Non è chiaro se il proliferare in Italia di tante società di ostetricia e ginecologia porti più benefici che danni alle pazienti. Sono necessarie altre indagini che verifichino se questo fenomeno aumenta davvero le conoscenze e se ciò si traduce in maggior benessere per le pazienti, o se al contrario la frammentazione conduca a portare informazioni distorte all'interno della comunità scientifica. I ricercatori italiani dovrebbero unirsi per ottenere trasparenza sui COI delle società che si occupano di ECM e sui finanziamenti dell'industria alle società scientifiche. Inoltre, il Ministero della Salute dovrebbe controllare l'ECM erogando crediti solo a quegli eventi completamente trasparenti in termini di finanziamenti dell'industria, compresi i finanziamenti per i congressi.

Più in generale si può affermare la necessità di un Sunshine Act per le società scientifiche e per l'ECM, in aggiunta a quello già esistente per i singoli medici, che porterebbe grossi benefici ai

pazienti, ai medici stessi e ai ricercatori. Oggi non è eticamente accettabile la mancanza di trasparenza delle società scientifiche, ancor più pensando che queste influenzano la stesura di protocolli e linee guida, nonché il comportamento prescrittivo dei medici. L'impegno nella medicina delle società scientifiche non costituisce un semplice interesse, ma un dovere morale.

Gli autori concludono affermando la necessità di un rapporto tra le società scientifiche e i ricercatori dei dipartimenti farmacologici dell'industria, animati da uno stesso entusiasmo per fare il bene dei pazienti, e non un rapporto tra società e dipartimenti di marketing dell'industria, che hanno solo l'interesse di vendere più farmaci ai pazienti. La trasparenza e il rendere pubblici i dati non porteranno all'eliminazione totale dei COI, ma potranno rendere i medici e i cittadini capaci di guardare nella giusta prospettiva le informazioni prodotte dalle società.

*Per le tabelle e la bibliografia si rimanda all'articolo originale:*

1. Vercellini P, Viganò P, Frattaruolo MP, Somigliana E. Proliferation of gynaecological scientific societies and their financial transparency: an Italian survey. *BMJ Open* 2016;6:e008370. doi:10.1136/bmjopen-2015-008370  
<http://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e008370.full.pdf+html>

### **3. Dichiarazioni di conflitto di interessi: i conti non tornano**

L'attenzione delle aziende farmaceutiche alle attività promozionali è nota da tempo e costituisce un'ampia fetta dei bilanci: si stima che nel 2012 le industrie del farmaco abbiano speso 27 miliardi di dollari per attività di marketing negli USA, di cui 4 nel settore cardiovascolare. Negli USA i medici che ricevono qualsiasi forma di elargizione da parte delle industrie del farmaco per 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 loro richiesta, a enti caritatevoli, sono obbligati alla dichiarazione da una normativa conosciuta come Sunshine ACT (<http://www.nograzie.eu/sunshine-act-in-azione-2/#more-655>).

Anche gli autori che partecipano alla stesura di linee guida (in questa indagine relativa all'ambito cardiologico) sono obbligati a dichiarare qualsiasi relazione che potrebbe rappresentare un conflitto di interesse (CdI). Le dichiarazioni dovrebbero riguardare anche i famigliari. La partecipazione alla stesura delle linee guida non è preclusa del tutto ai medici che dichiarano CdI; tuttavia, le istruzioni dell'American Heart Association (AHA) per la scrittura delle linee guida prevede che la quota degli autori con dichiarazioni sul CdI non sia superiore al 50%.

L'indagine ha confrontato le elargizioni ai medici dichiarate da 15 ditte farmaceutiche e le dichiarazioni di CdI dei clinici coinvolti nella stesura delle linee guida dell'AHA tra 2009 e 2012, valutando la corrispondenza tra quanto pagato dalle ditte e le dichiarazioni degli autori. Sono stati ricercati e classificati non solo i pagamenti in denaro, ma anche i viaggi, i pasti, le consulenze, le consulenze retribuite, i regali, i diritti d'autore, i premi di ricerca riconosciuti dalle aziende, ecc. Le molteplici forme di relazione economica tra industria e medici erano ricondotte e suddivise in 4 categorie: pagamenti come relatore, consulente, ricercatore e altro. L'errore a carico dell'autore è stato definito ogni volta che una ditta riportava rapporti finanziari con un autore che non venivano riportati da quest'ultimo. Al contrario, l'errore da parte della società era relativo a quei rapporti che un autore rivelava mentre erano omessi dalla ditta.

Tra i 537 autori coinvolti nell'indagine, 102 (19%) dichiaravano una relazione economica, mentre le ditte si fermavano a 64 dichiarazioni (12%), con un basso livello di concordanza tra i dati forniti. Alla voce "consulenze" i dati forniti dagli autori e dalle ditte erano abbastanza simili; il dato peggiorava alla voce "relatore", mentre i viaggi, i regali, i pasti e i diritti d'autore avevano un livello ancor più basso di concordanza tra le reciproche dichiarazioni. I pagamenti in denaro di 10.000 dollari e più rappresentavano il 34.4% dei 64 pagamenti ed erano considerati consistenti; quelli per cifre inferiori, modesti. I premi versati per le ricerche rappresentavano le cifre più elevate dei pagamenti in denaro, con una media di oltre 66.000 dollari, una deviazione standard di 176.900 e un

range di 665-598.808.

Chi sbaglia di più nelle dichiarazioni? La differenza nel riportare le relazioni economiche con le ditte ha riguardato sia gli autori delle linee guida sia le ditte e coinvolge tutte le forme di CdI. Le ditte sbagliano 1.3 volte più degli autori nel riportare i possibili CdI, con una percentuale media del 19% rispetto al 12% degli autori. Le differenze nel riportare le relazioni, anche se si considerano le singole categorie, non hanno mai raggiunto la differenza statistica significativa.

L'indagine ha alcuni limiti: i dati potrebbero essere falsati da un bias temporale: va considerato che sono state analizzate solo le linee guida dell'AHA che secondo il manuale di pubblicazione prevedevano che gli autori dichiarassero i CdI solo nei due anni precedenti, mentre nella nuova versione del manuale (2011) si invitano gli autori a dichiarare qualsiasi CdI. Un altro possibile limite è rappresentato dalla classificazione fatta dai ricercatori dell'indagine: in un futuro è auspicabile una classificazione concordata in modo da migliorare anche le analisi e la concordanza su quanto entrambi i soggetti dichiarano. La categoria "Altro" (spese di viaggio, pasti, regali, diritti d'autore, iscrizioni a congressi) era quella che gli autori erano meno propensi a dichiarare, forse perché non è percepita come CdI a tutti gli effetti. Gli autori dell'indagine sottolineano che il Sunshine ACT consente ai medici di correggere e contestare i rapporti con le ditte, mentre ciò non è stato possibile nella stesura delle linee guida dell'AHA.

Un sistema di verifica e monitoraggio dei rapporti che corrono tra le ditte e i medici che elaborano linee guida è auspicabile e manca in Italia; le caratteristiche di questo sistema dovrebbero essere la tempestività, la trasparenza, la diffusione. Inoltre, le dichiarazioni sui rapporti tra medici e ditte dovrebbe riguardare un ampio arco di tempo.

Ma tutto questo è considerato sufficiente? In un domani in cui tutti gli autori delle linee guida (in ambito cardiologico o in un'altra specialità) dovessero dichiarare tutti i loro CdI, anche quelli di minor rilievo e più banali, il paziente si sentirebbe più sicuro o più soddisfatto? Migliorerebbe il suo senso di fiducia nelle indicazioni fornite? Avremmo delle linee guida migliori? Forse il problema è rappresentato (ancora) dall'influenza delle ditte sulle scelte dei medici (e dei pazienti) e da come vengono orientate. Rendere questo rapporto trasparente e completo non lo risolve, né lo giustifica.

*Libera traduzione, adattamento e commento a cura di Alberto Apostoli*

Articolo originale: Alhamoud HA, Dudum R, Young HA, Choi BG. Author self-disclosure compared with pharmaceutical company reporting of physician payments. Am J Med 2016;129(1):59-63

#### **4. Provaci ancora Pfizer: la bufala del costo dei farmaci**

A febbraio del 2016 è apparso un grande poster alla fermata Westminster della metro di Londra. Spiega come la nascita di ogni nuovo farmaco richieda 12 anni di sforzi e un costo pari a un miliardo di sterline, circa 1.3 miliardi di euro. Medici senza Frontiere ha subito replicato che non viene chiarito come si arrivi a questa cifra, né è stato spiegato che la maggior parte dei finanziamenti proviene da fondi pubblici e dal duro lavoro di ricercatori universitari e laboratori che usano fondi governativi.(1) Pfizer ha replicato che è grazie all'industria farmaceutica che viviamo una via più lunga e più sana.

È stato già scritto in passato, ma vale la pena di ritornare sul calcolo che Big Pharma ha sempre sbandierato per giustificare il prezzo di un farmaco, compensativo di un iter lungo e molto costoso. Ci si rifà ad uno studio commissionato al Tufts Center (un centro studi sullo sviluppo dei farmaci finanziato dall'industria), del 2003.(2) Elaborando i dati forniti da 12 aziende farmaceutiche per circa 68 prodotti (per la maggior parte piccole molecole, ma anche proteine ricombinanti, due anticorpi monoclonali e un vaccino), si arriva ad un costo totale per un nuovo farmaco sviluppato pari a 403 milioni di dollari (costi del 2000). Viene poi calcolato il costo del capitale, vale a dire la cifra perduta se si fosse investito nel mercato azionario, valutando un rendimento dell'11% annuo (media rendimento di borsa 1985-2000). Questa cifra è stata contestata come troppo ottimistica e

basata su rendimenti pregressi, mentre negli anni ipotizzati (2000-2011) potrebbe essere intorno a 8.5%, ma è comunque un calcolo che rimane ipotetico.(3) Prevedendo un percorso di quasi 12 anni (52 mesi di ricerca preclinica, 72 di trial e 18 per la registrazione), si arriva al raddoppio del capitale, cioè a 802 milioni di dollari. Rivalutando il tutto al costo della ricerca e sviluppo nel 2011, ecco spiegata l'incredibile cifra di 1.32 milioni di dollari, pari appunto a 1 miliardo di sterline, come appare nel poster Pfizer sopra citato.

Questo a grandi linee il ragionamento che però viene letteralmente smontato da calcoli più realistici. Come ha sostenuto Medici senza Frontiere, la cifra di 802 milioni di dollari può essere tranquillamente dimezzata poiché quasi il 50% dei costi è nella realtà finanziato da agevolazioni fiscali e fondi pubblici di ricerca. Si scende così a 403 milioni di dollari. Se il farmaco è prodotto in casa, nasce cioè da ricerca originale della stessa azienda farmaceutica (3/4 dei fondi per ricerca e sviluppo sono spesi così), i costi si dimezzano ancora, scendendo a 201 milioni. Escludendo dal calcolo il costo del capitale, ipotizzando cioè di non aver perso il guadagno in borsa (difficilmente calcolabile), i costi per un farmaco prodotto in casa può scendere a 43 milioni di dollari, 18 volte di meno di quanto sostenuto da Big Pharma.(4) Si può allora comprendere lo sdegno di Medici senza Frontiere nel definire fuorviante il poster di Pfizer.

*Libera traduzione e adattamento di Giovanni Peronato*

1. Gulland A. MSF accuses Pfizer of misleading advertising. *BMJ* 2016;352:i896
2. DiMasi et al. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics* 2003;22:151-185
3. Scott Gavura. What does a new drug cost? <https://www.sciencebasedmedicine.org/what-does-a-new-drug-cost/>
4. Light D, Warburton R. Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *BioSocieties* 2011;6:34-50 doi:10.1057 [http://www.pharmamyths.net/files/Biosocieties\\_2011\\_Myths\\_of\\_High\\_Drug\\_Research\\_Costs.pdf](http://www.pharmamyths.net/files/Biosocieties_2011_Myths_of_High_Drug_Research_Costs.pdf)

## **5. Tumori: meglio prevenire che curare, ma Big Pharma non è d'accordo**

Non sembra che la prevenzione dei tumori sia in testa all'agenda di Big Pharma. Dando un'occhiata agli studi in corso registrati presso la FDA si può osservare come la maggior parte degli investimenti si concentri su farmaci per chi ha già un tumore e per di più in fase avanzata; si fa ricerca cioè su prodotti che possono allungare la vita di alcuni mesi a persone già segnate dal cancro. Perché? Un paio di ricercatori dell'Università di Chicago e del MIT di Boston hanno affrontato il problema in maniera sistematica e sono arrivati alla conclusione che i finanziamenti per la ricerca di base, per scoprire cioè le cause del cancro, sono scarsi, pur essendo l'opinione generale d'accordo che è questo il problema da affrontare.(1)

La ricerca in campo privato deve arrivare ad un prodotto che ripaghi delle spese e produca profitti, al di là del fatto che i vantaggi sul paziente, nella fattispecie con un cancro in fase avanzata, siano minimi. L'industria ovviamente non affronta il problema dal punto di vista etico, investe dove guadagna di più, anche se questo ha di fatto dirottato investimenti potenziali nella terapia dei tumori a stadio iniziale con il risultato che nel solo 2003 sarebbero andati perduti negli USA 890.000 anni di vita.

Per registrare un farmaco i produttori devono dimostrare che è efficace e nel contempo sicuro, prima lo fanno più lungo sarà l'intervallo di tempo per fare profitti, finché cioè non scadrà il brevetto. Produrre farmaci che allungano la vita di pochi mesi è più semplice, più rapido e redditizio che fare ricerca su farmaci efficaci nei primi stadi della malattia. Nel primo caso i risultati richiedono poco tempo per essere valutati ed elaborati statisticamente, mentre sono molto lunghi e non scevri di incognite gli studi sulla prevenzione.

Il brevetto di un farmaco ha un arco di tempo di validità attorno ai 20 anni, che inizia da quando viene depositato. Poi c'è il tempo 'perduto' per produrre studi che ne permettano la registrazione presso la FDA, cosicché giunge sul mercato in media con soli 12.5 anni disponibili. Alcune sostanze non sono probabilmente mai state testate come farmaci proprio perché la lunga ricerca

avrebbe annullato i margini di profitto. Per velocizzare i tempi di registrazione la legge americana ha introdotto vari percorsi 'facilitati', che permettono ad un prodotto definito 'innovativo' di ridurre il cosiddetto *commercialisation lag time* (ritardo nella messa in commercio).(2) Nel 1992, ad esempio, la FDA ha creato il PDUFA (*Prescription Drug User Fee Act*) che ha permesso l'approvazione di molti farmaci in tempi più brevi. Ma la fretta a volte fa commettere errori, così hanno beneficiato del PDUFA farmaci come Avandia e Actos (antidiabetici) e Risperdal (antipsicotico), che hanno creato non pochi problemi ai pazienti, compreso il decesso.(3) Per beneficiare di un percorso più rapido nel periodo 1987-2014 ben il 33% dei farmaci approvati erano stati classificati come *first-in-class*, cioè fortemente innovativi. Ma è difficile pensare che una percentuale così elevata si riferisca realmente a nuove scoperte, sostiene Kasselheim sul BMJ di qualche mese fa.(2)

Tra i farmaci oncologici che beneficiano di una più rapida approvazione sono più numerosi quelli per le forme più avanzate. Tra il 1973 ed il 2011 ci sono stati 12.000 trials che hanno interessato pazienti con probabilità di decesso a 5 anni del 90%. Nello stesso periodo solo 6.000 hanno considerato pazienti in stadio iniziale con probabilità di decesso a 5 anni del 30%, mentre 17.000 trial erano rivolti a pazienti in fase molto avanzata. La maggior parte di questi ultimi trials avevano ricevuto finanziamento privato. Nello stesso lasso di tempo soltanto 500 studi hanno riguardato la prevenzione.

Per ridurre i tempi di ricerca si usano in genere *end point* surrogati. Così farmaci quali betabloccanti, ACE-inibitori e statine sono stati registrati in base alle modifiche dei valori pressori e del colesterolo-LDL, anche se poi hanno dimostrato di ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare (*end point* primari). Per accelerare il processo di approvazione, anche nel caso dei farmaci anti tumorali si usano *end point* surrogati.(4) Peccato che non sempre abbiano dimostrato di essere correlati con la qualità di vita guadagnata. Per quanto riguarda la mera sopravvivenza, mentre in alcune malattie ematologiche gli *end point* surrogati (conta dei globuli bianchi anomali, caratteristiche del midollo) hanno prodotto risultati eccellenti, in altri casi non è stato sempre così. Per fare un esempio, si è visto che usare il valore di PSA per validare un chemioterapico contro il cancro della prostata offre scarsi benefici sulla sopravvivenza. La dimensione della massa tumorale ha dimostrato scarsa correlazione con la sopravvivenza effettiva, rendendo così poco sostenibile l'uso di tale parametro per giustificare la rapida approvazione e commercializzazione di un farmaco.(5) Inoltre, la consuetudine di ritenere che la risposta alla terapia sia comunque correlata all'aumento di sopravvivenza è esposta ad un bias importante: i pazienti che sopravvivono più a lungo sono quelli che hanno uno status generale migliore e che forse sarebbero comunque arrivati all'*exitus* più tardi, indipendentemente dai farmaci somministrati.(6)

A. Frakt, sul New York Times, conclude osservando come sarebbe più utile focalizzare l'attenzione su farmaci dedicati alla prevenzione del cancro, studiando misure efficaci per incentivare questo settore della ricerca, rendendolo commercialmente appetibile.

Sempre sul tema della ricerca oncologica vale la pena di annotare che non sempre avviene alla luce del sole. Sempre sul New York Times, una paziente sopravvissuta al cancro, scrive una lettera in cui denuncia la mancata registrazione di molti RCT su ClinicalTrials.gov, obbligatoria per legge dal 2007. L'autrice della lettera denuncia come nel suo stato, l'Indiana, uno studio su Avastin nel cancro mammario in stadio avanzato sia stato sospeso nel 2009 per effetti avversi importanti a fronte di scarsi benefici. Questi studi non sono mai stati registrati né pubblicati, prosegue la lettera. Solo nel 2011 la FDA ritirò l'approvazione di Avastin per l'indicazione di cancro mammario metastatico: quante donne furono messe in pericolo o danneggiate dal farmaco tra il 2009 e il 2011? Questo è solo un esempio, ma in molti altri casi anonimi pazienti che si sono offerti volontariamente per la ricerca, sperando di ottenere un miglioramento della loro condizione, sono stati ingannati, in quanto la mancata pubblicazione dei dati aveva reso vano il loro sacrificio. Si tratta di pazienti che hanno firmato un consenso al trattamento con farmaci potenzialmente mortali, ma che lo hanno fatto consapevoli dei benefici che avrebbero potuto ricadere su di loro e su altri infelici nella loro stessa condizione. Il paziente che firma per la sua parte di accordo dovrebbe pretendere che il ricercatore firmi per la sua, mantenendo la promessa di agire nella legalità. L'autrice della lettera conclude ricordando come ella stessa abbia partecipato con notevole



sacrificio e dispendio di danaro ad uno studio poi non pubblicato. Nonostante la legge sia severa, 10.000 dollari di multa per ogni giorno di ritardo nella pubblicazione dei dati, nessuno, né aziende farmaceutiche né ricercatori istituzionali, si sono intimoriti. Anche questo è un modo per disperdere risorse nella ricerca contro il cancro, ma purtroppo non sembra di vedere un cambiamento di rotta. La trasparenza in questo campo deve arrivare a trionfare e ogni singolo studio su esseri umani deve essere preventivamente registrato e poi pubblicato.

*Libera traduzione e commenti di Giovanni Peronato dell'articolo del New York Times: Why Preventing Cancer Is Not the Priority in Drug Development* [http://www.nytimes.com/2015/12/29/upshot/why-preventing-cancer-is-not-the-priority-in-drug-development.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2015/12/29/upshot/why-preventing-cancer-is-not-the-priority-in-drug-development.html?_r=0)

1. Budish E. et al. Do Firms Underinvest in Long-Term Research? Evidence from Cancer Clinical Trials. *American Economic Review* 2015;105(7):2044–85 <http://pubs.aeaweb.org/doi/pdfplus/10.1257/aer.2013.1176>
2. Kesselheim A. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. *BMJ* 2015;351:h4633
3. FDA Fast-Track Programs for Drugs and Medical Devices <http://www.drugwatch.com/fda/fast-track/>
4. Fleming TR. Surrogate Endpoints and FDA's Accelerated Approval Process. *Health Affairs* 2005;24:167-78 <http://content.healthaffairs.org/content/24/1/67.full>
5. Prasad V et al. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology. A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015;175(8):1389-98 <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2323416>
6. Pazdur R. Response Rates, Survival, and Chemotherapy Trials. *JNCI* 2000;92:1552-53 <http://jnci.oxfordjournals.org/content/92/19/1552.long>

## Due modelli di cancerogenesi

Ernesto Burgio, che ha posto alla nostra attenzione l'articolo del New York Times di cui sopra, osserva che tutto dipende dai modelli di cancerogenesi (e di biologia molecolare). Certo se si continua a pensare e a **far credere che il cancro è un incidente biologico** (anzi un incidente genetico) non rimane che:

Diagnosi precoce ed enorme business concernente kit genetici diagnostici (fino al caso Angelina Jolie e raddoppio immediato di mastectomie, e inserimento, a breve anche nei programmi italiani di sanità pubblica, di test genetici diagnostici costosi di abbastanza comprovata inutilità).

Terapia aggressiva: guerra senza quartiere al cancro (Nixon 1971)\* visto/presentato come clone cellulare aberrante composto da cellule impazzite, insensibili ai segnali di stop, proliferanti per attivazione stocastica di oncogeni, incapaci di andare in apoptosi per mutazioni di geni oncosoppressori e gate-keepers... etc (vedi Weinberg, *The Hallmarks of Cancer*, 2000-2011, e Vogelstein et al, *Cancer = Bad Luck* su Science 2015).

O al limite guerra sempre più mirata con farmaci sempre più "intelligenti" (più o meno come i missili USA di ultima generazione) e le grandi promesse della farmacogenomica e della medicina personalizzata in genere.

Tutto cambia se **si riconosce invece nel cancro una reazione potenzialmente difensiva** o comunque reattiva di un tessuto bombardato e (al limite) epigeneticamente incorrettamente programmato o sprogrammato. Perché in questo caso non solo la riduzione dell'esposizione (in particolare fetale, infantile e giovanile) farebbe la differenza (il che non è certo di grande interesse per BigPharma), ma esisterebbero approcci diagnostico-terapeutici totalmente differenti, di riprogrammazione dei tessuti o meglio di "informazione" molecolare corretta alle cellule sprogrammate: questo potrebbe anche interessare BigPharma, ma in un futuro troppo remoto. Per il momento, cronicizzazione del cancro, farmaci intelligenti e diagnostica molecolare consentono ricavi talmente cospicui da frenare investimenti in altro senso. Ovviamente discorso analogo vale per tutte le patologie cronico-degenerative, infiammatorie e immunomediate, neurodegenerative e del neurosviluppo.

\* Nel 1971 il presidente Nixon firmava il cosiddetto National Cancer Act, dove la guerra con il cancro veniva presentata alla stampa come non meno sanguinosa per numero di vittime dell'allora recente conflitto coreano (vedi Lettera 33 "The Cancer War, un grosso affare per Big Pharma").

## 6. Probiotici: prenderli in gravidanza dimezza il rischio di allergia nel neonato

Riportiamo, in corsivo, un documento apparso sul sito quotidiano sanità e leggibile al seguente link: [http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=35887&fr=n](http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=35887&fr=n). Abbiamo lasciato lo stesso titolo e aggiunto alla fine, in caratteri normali, un nostro commento.

*In Italia ne viene colpito un bambino su quattro in età prescolare. Eczema, rinite, asma e intolleranza alimentare sono le forme prevenibili coi “batteri buoni” secondo le linee guida internazionali della World Allergy Organization. Le nuove strategie di prevenzione sono al centro dell’incontro promosso oggi a Roma dalle società scientifiche di ginecologia, neonatologia e pediatria.*

*02 FEBBRAIO 2016. L’uso corretto di specifici probiotici fin dalla gravidanza e la loro somministrazione al bambino nell’arco del primo anno di età può ridurre del 50% l’incidenza di allergie nei neonati ad alto rischio. Il dato emerge dalle linee guida internazionali sui probiotici per la prevenzione delle malattie atopiche e autoimmuni promosse dalla World Allergy Organization (WAO) e dal Dipartimento di Epidemiologia Clinica e Biostatistica della McMaster University (Ontario, Canada). Eppure sono ancora poche le mamme che li usano in modo consapevole e i medici ginecologici e pediatri che li prescrivono a scopo preventivo. Solo in Italia, la percentuale di bimbi allergici è più che triplicata negli ultimi 20 anni: erano il 7% nel 1995, oggi ne soffre ben il 25% della popolazione pediatrica.*

*Tra le forme più diffuse, la rinite allergica interessa un bambino su quattro in età evolutiva, seguita dall’asma (circa il 10%) e dalle allergie alimentari che colpiscono il 3% dei piccoli nei primi 2 anni di età. Mentre il flagello per i nuovi nati è rappresentato dalla dermatite atopica, che in meno di un decennio ha registrato una costante impennata di casi (+ 6%) e oggi interessa oltre un milione di bambini. Patologie che condizionano le relazioni sociali, il rendimento scolastico e hanno un importante impatto economico e sociale in termini di costi sanitari. Questo quadro e le nuove strategie di prevenzione sono al centro dell’incontro con la stampa promosso oggi a Roma dalla Società italiana di ginecologia e ostetricia (Sigo), la Società italiana di neonatologia (Sin) e dalla Società italiana di pediatria (Sip).*

*“L’uso specifico di alcuni probiotici, soprattutto durante la gravidanza, è oggi fortemente raccomandato sia per il benessere della madre che per quello del nascituro – spiega Paolo Scollo, presidente nazionale della Sigo –. Nello specifico, alcuni ceppi probiotici influenzano l’ecosistema batterico vaginale e mantengono un livello di pH adeguati prevenendo infiammazioni e infezioni come le vaginosi batteriche e le vaginiti micotiche. Condizioni particolarmente pericolose perché aumentano in maniera importante il rischio di aborto, di parto pretermine e di complicanze post-partum come l’endometrite o possono incidere sul normale sviluppo del feto e determinare un peso ridotto del neonato alla nascita”.*

*“Ma i benefici per il nascituro sono molti di più – sottolinea Alessandro Fiocchi, Responsabile di Allergologia all’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e uno degli autori del documento della World Allergy Organization - secondo le linee guida la somministrazione alle future mamme di alcuni ceppi probiotici durante la gravidanza abbassa del 9% il rischio di eczema nei bambini, se l’assunzione prosegue durante l’allattamento e lo svezzamento la probabilità di sviluppare malattie atopiche si riduce ulteriormente del 15 e del 5%. Alcuni studi evidenziano inoltre che l’assunzione di probiotici prima e dopo il parto è in grado di evitare anche l’insorgere di allergie alimentari e riniti e può ridurre significativamente la durata e l’impatto della infezioni respiratorie, prima che i sintomi diventino cronici”.*

*“Fino a poco tempo fa, in ambito pediatrico – sottolinea Giovanni Corsello, presidente della Società italiana di pediatria – i probiotici erano impiegati per prevenire e contrastare i principali disturbi gastro-intestinali che si registrano in età evolutiva: dalle coliche intestinali nei lattanti alle gastroenteriti infettive, dagli episodi di diarrea acuta o legata alla somministrazione di antibiotici*

*a patologie più complesse come il morbo di Crohn o la Sindrome del colon irritabile. Oggi è stato dimostrato che intervenire precocemente sulla microflora intestinale, attraverso i probiotici in fase prenatale, contribuisce a proteggere il piccolo anche da numerose forme allergiche e autoimmuni come la dermatite atopica e la rinite allergica, che colpiscono più della metà dei bambini con allergia”.*

*“Nella pancia della mamma il feto non incontra quasi nessun antigene e la sua flora batterica intestinale può definirsi 'vergine' – aggiunge Mauro Stronati, presidente della Società italiana di neonatologia –. È solo con la nascita che il neonato acquisisce i primi microorganismi dalla madre durante il parto e comincia a sviluppare i principali meccanismi immunologici e antiinfiammatori. Lo sviluppo della flora intestinale del neonato esercita una profonda influenza anche sulla maturazione del sistema immunitario ed è in questa fase che si possono determinare anche sensibilizzazioni e allergie. La prevalenza delle malattie allergiche nei lattanti i cui genitori o fratelli non presentano allergie è di circa il 10% e raggiunge il 20-30% in quelli con un parente di primo grado allergico. Comprendere i meccanismi di azione preventiva dei probiotici è un risultato importante, se si considera il peso specifico che questi disturbi hanno sulla crescita e la qualità di vita dei bambini”.*

*Le proprietà dei probiotici sono specifiche per singoli ceppi batterici. Tra quelli caratterizzati dal maggior livello di evidenza scientifica, il *Lactobacillus rhamnosus* GG, già testato in ambito pediatrico e neonatologico nel trattamento delle gastroenteriti infettive e della diarrea, ha mostrato l'effetto migliore rispetto ad altri ceppi (usati da soli o in combinazione), nel ridurre la prevalenza di disturbi allergici anche del 50%.*

*“Gli effetti benefici dei probiotici sull'organismo – sottolineano Corsello e Stronati – richiedono, in generale, un'assunzione corretta, costante e prolungata nel tempo. Compito di neonatologi e pediatri è imparare ad adottare le linee guida, concordando coi genitori la strategia preventiva più idonea fin dai primi giorni di vita”.*

*“Le linee guida internazionali suggeriscono di prescrivere i probiotici dal terzo trimestre di gravidanza e di proseguire fino allo svezzamento del bambino e durante tutto il primo anno di vita – conclude Scollo –. Per questo la Sigo ha già avviato un'attività di sensibilizzazione e informazione sull'uso consapevole dei probiotici da parte della mamme a tutela della loro salute e di quella dei propri figli”.*

Questo documento, diffuso acriticamente e con poche modificazioni da decine e decine di siti, segno evidente di una strategia di comunicazione ideata da un ufficio di pubbliche relazioni, è allo stesso tempo terrorizzante (“1 bambino su 4”, “un flagello”) e rassicurante (basta che facciate quello che vi consigliamo noi e la paura sparirà). È anche un classico esempio di strategia commerciale che tende a far assumere a tutti, o per lo meno alla maggior parte possibile della popolazione bersaglio (gravide e bambini, in questo caso) il prodotto pubblicizzato. Infine, si tratta di un classico esempio di image transfer: se lo dicono ginecologi e pediatri, dev'essere vero.

Ma è proprio vero? Il testo si riferisce a delle linee guida della World Allergy Organization che, per fortuna, sono liberamente scaricabili da internet.<sup>(1)</sup> Il primo autore è uno dei medici citati nel documento. Ecco alcuni passi tratti da queste linee guida:

- v La forza delle raccomandazioni è espressa come *strong* (i redattori delle linee guida raccomandano...) o *conditional* (i redattori delle linee guida suggeriscono...).
- v Raccomandazioni *conditional*:
  - Per i clinici: riconoscere che scelte diverse saranno appropriate per singoli pazienti e che bisogna aiutare ogni paziente ad arrivare a una decisione coerente con i propri valori e le proprie preferenze.
  - Per i policy makers: lo sviluppo di politiche richiederà un cospicuo dibattito e il coinvolgimento di diversi portatori di interesse.
- v Raccomandazione 1

- I redattori delle linee guida WAO suggeriscono di usare probiotici nelle donne in gravidanza ad alto rischio di allergia per i loro bambini, perché considerando tutti gli outcome negativi, vi è un beneficio netto derivante principalmente dalla prevenzione dell'eczema (raccomandazione *conditional*, evidenze di qualità molto bassa).
- v Raccomandazione 2
  - I redattori delle linee guida WAO suggeriscono di usare probiotici nelle donne che allattano figli ad alto rischio di sviluppare allergie, perché considerando tutti gli outcome negativi, vi è un beneficio netto derivante principalmente dalla prevenzione dell'eczema (raccomandazione *conditional*, evidenze di qualità molto bassa).
- v Raccomandazione 3
  - I redattori delle linee guida WAO suggeriscono di usare probiotici nei bambini ad alto rischio di sviluppare allergie, perché considerando tutti gli outcome negativi, vi è un beneficio netto derivante principalmente dalla prevenzione dell'eczema (raccomandazione *conditional*, evidenze di qualità molto bassa).
- v C'è mancanza di evidenze sul fatto che i probiotici prevengano qualsiasi altra allergia.
- v I redattori delle linee guida hanno dichiarato tutti i loro potenziali conflitti d'interesse secondo le raccomandazioni dell'OMS. I presidenti (AF, RP e HJS) hanno rivisto e risolto tutti i potenziali conflitti d'interesse dei redattori (vedi *Additional file 1* per la lista dei conflitti d'interesse dichiarati da tutti i redattori). Durante tutte le fasi deliberative, i redattori con potenziali conflitti d'interesse si sono astenuti da decisioni riguardanti questioni specifiche e raccomandazioni relative ai loro potenziali conflitti d'interesse.
- v *Additional file 1*
  - 10 dei 23 redattori delle linee guida dichiarano di non avere conflitti d'interesse.
  - I rimanenti 13 redattori dichiarano di aver ricevuto denaro a vario titolo da: Danone, Merck Sharp Dhome, Du Pont, Unilever, Dynavax Technologies Corp., Genalyte, GLG Research, Perrigo Company, Regeneron Pharmaceuticals, Abbott Laboratories, Mylan Speciality, Perosphere, ActoGeniX, Curalogic, Dow Agro Sciences, Explora Med Development, McNeill Nutritionals, Novartis Pharma AG, Sanofi-Aventis US, Schering Plough, Ordesa, Nestlé, ALK Abello, Genentech Roche, Astra Zeneca, Heinz Plada Italy, Almirall and Stallergenes.

Com'è evidente, l'attenta lettura delle linee guida, peraltro viziata dai pesanti conflitti d'interesse di molti degli autori, consiglierebbe prudenza nel raccomandare a gravide e bambini l'uso di questi probiotici, sui cui effetti benefici vi sono molti dubbi e nessuna certezza. E dopo il titolo ("Probiotici: prenderli in gravidanza dimezza il rischio di allergia nel neonato") bisognerebbe per lo meno aggiungere un grosso punto di domanda. Ma per garantire che l'industria finanzia il loro prossimo congresso, i presidenti della SIGO, della SIN e della SIP sono disposti a chiudere un occhio, e forse anche due, e a favorire un'indecorsa operazione commerciale.

*A cura di Adriano Cattaneo*

1. Fiocchi A et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organization Journal 2015;8:4 <http://www.waojournal.org/content/pdf/s40413-015-0055-2.pdf>

## **7. Interessi economici-finanziari e ricerca in ambiente e salute**

*Queste che seguono sono le considerazioni finali dell'articolo di tre ricercatori italiani che vale la pena di leggere nella sua versione integrale: Mangia C, Cervino M, Gianicolo EAL: Interessi economici-finanziari e ricerca in ambiente e salute: che genere di intreccio? Riflessioni sistemiche n. 13, Dicembre 2015 [http://www.aiems.eu/files/13\\_numero\\_-\\_mangia.pdf](http://www.aiems.eu/files/13_numero_-_mangia.pdf)*

La società si trova a vivere rapide trasformazioni, da un punto di vista pratico e simbolico, a valle di

innovazioni scientifiche e tecnologiche, sempre più repentine e pervasive, contrassegnate da ambivalenze e contraddizioni. La più grande contraddizione è quella di uno sviluppo diseguale, guidato da interessi economici e finanziari, che se, talvolta, produce un netto miglioramento degli stili di vita di talune categorie di persone in alcune parti del mondo, al tempo stesso, e in maniera non immediatamente palese, determina l'arretramento delle condizioni di vita di altre fasce di popolazione, e spesso di interi sistemi naturali, in altre parti del mondo. O ancora: può migliorare le condizioni di vita attuali ma a danno delle generazioni future. La fondamentale incertezza prodotta dalle limitate conoscenze dei processi ecologici ed umani, l'indeterminismo dei sistemi dinamici complessi, le scelte umane che impattano sulla biosfera aumentano il livello di incertezza e imprevedibilità. Tutto ciò impone una riflessione più ampia sul rapporto tra scienza, tecnologia e società; sul ruolo della comunità scientifica all'interno di un processo di innovazione dato e definito in termini di produttività e di profitto; sull'adozione di una prospettiva di genere. La globalità dei problemi, dalle disuguaglianze in termini di salute e accesso alle risorse, ai cambiamenti climatici, rende necessari nuovi punti di vista e nuove visioni che superino la cultura scientifica dominante costruitasi su un'ideologia di neutralità e oggettivazione cui basta l'evidenza dei risultati per eludere il problema della giustificazione dei fini. Siamo sempre più convinti *“che il ricercatore e lo scienziato devono avere ben chiara non solo la loro passione per la ricerca ma anche i loro obblighi verso la società e verso il loro prossimo”*, consapevoli che *“ci vuole altrettanto coraggio, determinazione e spirito di sacrificio per resistere all'attrazione di un finanziamento abbondante e sicuro, di quanto ce ne voleva per intraprendere e mantenere una ricerca con mezzi scarsi e inadeguati. Che vi siano tuttora ricercatori con tale coraggio e determinazione è uno dei pochi segnali incoraggianti”* (Tomatis, 1999, pag. 406).

## 8. Pagare gli autori di un articolo per farsi citare

Ben Goldacre è una vecchia conoscenza dei NoGrazie; è l'autore di *Bad Science* (La cattiva scienza, Bruno Mondadori, 2009) e di *Bad Pharma* (Effetti collaterali, Mondadori, 2013), e l'iniziatore della campagna AllTrials (<http://www.alltrials.net/>). Il 14 agosto 2015 ha commentato sul suo blog la notizia di un modo innovativo per creare conflitti d'interesse: pagare gli autori di un articolo per farsi citare in articoli scientifici.(1)

La ditta USA Cyagen, che produce topi transgenici, cellule staminali, terreni di coltura per cellule ed altri prodotti (<http://www.cyagen.com/us/en/>) invia a un gran numero di ricercatori, senza che gli stessi l'abbiano chiesto, un messaggio email nel quale offre un compenso di 100 dollari, moltiplicati per l'impact factor della rivista, se questi la citano nei loro articoli. Se la rivista è il *New England Journal of Medicine*, che ha un impact factor di 56, i dollari diventano 5600; povero il ricercatore che pubblica sul *BMJ*, riceverebbe solo 1700 dollari. E non riguarda solo i ricercatori che hanno ricevuto l'email; dal sito della ditta sembra di capire che il misfatto andasse avanti da tempo. Erano infatti 164 gli articoli che avevano già beneficiato di questo favore. Il tutto senza che questo evidente conflitto d'interesse fosse dichiarato dai beneficiari del compenso, cioè dagli autori degli articoli. Questo tipo di conflitto d'interessi non rientra infatti nella lista dei conflitti d'interesse che le maggiori riviste scientifiche esigono siano dichiarati.

In realtà, i beneficiari non ricevevano un assegno, ma vouchers dello stesso valore per acquisire prodotti Cyagen. Ma, secondo Goldacre, si tratta pur sempre di un finanziamento e di un conflitto d'interessi, e andrebbe perciò dichiarato, come qualsiasi altro finanziamento ricevuto per realizzare una ricerca. Goldacre aggiunge anche che non intende accusare i ricercatori; potrebbero aver citato la ditta perché andava citata e potrebbero aver rifiutato il compenso in vouchers. Quello che è chiaro è che la Cyagen era ben consapevole dei conflitti d'interesse che stava creando e che almeno una parte dei ricercatori contattati aveva accettato il compenso. Se no, perché mai la ditta avrebbe rilanciato spedendo l'email ad altri ricercatori?

Spetterebbe ora alle riviste scientifiche aggiornare i loro criteri per la dichiarazione di conflitto d'interessi, aggiungendo questa nuova modalità.

1. <http://www.badscience.net/2015/08/so-this-company-cyagen-is-paying-authors-for-citations-in-academic-papers/#more-3382>

## 9. L'importanza per la salute pubblica di dichiarare i finanziamenti

Anche Catherine De Angelis è una vecchia conoscenza dei NoGrazie. È stata per molti anni editor in chief del JAMA ed ha contribuito, con i colleghi di altre importanti riviste, ad introdurre l'obbligatorietà per gli autori degli articoli di dichiarare i conflitti d'interesse. Si è dimessa dal JAMA nel 2011, è tornata alle sue attività accademiche (professore di pediatria a Baltimora), e si è dedicata, almeno in parte, a questioni di etica professionale. Ha recentemente pubblicato un articolo sull'importanza per la salute pubblica di dichiarare la fonte dei finanziamenti ricevuti.(1)

Perché, si chiede la De Angelis, è importante per la salute pubblica che questo succeda? E perché è importante che il pubblico abbia accesso ai dati sui pagamenti ai medici da parte delle ditte di prodotti per la salute? La risposta più semplice e immediata potrebbe essere: per onestà e trasparenza. Ma anche perché i direttori e gli editors delle riviste prima, e i lettori e i cittadini poi, sappiano se dietro quella ricerca e dietro la prescrizione di un esame o di un trattamento c'è qualche altro interesse. Dichiarare la fonte di finanziamento di una ricerca non significa certo ammettere che i risultati della stessa siano stati influenzati dagli interessi dello sponsor. Offre però a chi usufruisce dei risultati della ricerca uno strumento in più per interpretarne i risultati e per valutarne la qualità e l'applicabilità.

È abbastanza noto il fatto che sono più probabili dei risultati positivi nelle ricerche che sono finanziate dai produttori del farmaco o altro dispositivo medico sottoposto a scrutinio rispetto a quelle condotte in maniera indipendente.(2) E tutti sanno che la maggior parte dei trial clinici è finanziata dall'industria medica, sia perché la stessa è interessata ad ottenere risultati che le permettano di registrare e vendere i prodotti, sia perché il settore pubblico non avrebbe i soldi per finanziare questa enorme quantità di ricerche.

Ma i cittadini hanno diritto di sapere se dietro la prescrizione che ricevono ci sono i soldi di un'industria che trae profitto da quella prescrizione. E hanno anche diritto di sapere se il medico che la prescrive ha ricevuto dei finanziamenti, in denaro o in natura, da quella stessa ditta. Soprattutto quando il trattamento che ricevono è costoso e pensano che possa esistere un trattamento altrettanto efficace, ma meno costoso.

Le ditte spendono milioni per "educare" i medici, ogni volta che immettono un nuovo prodotto sul mercato. I rappresentanti delle ditte offrono pranzi e cene, biglietti per spettacoli di vario genere, viaggi per congressi, e mille altre cose. Spesso anche gli oratori dei congressi medici sono pagati dalle stesse ditte, che a volte forniscono tutto il materiale necessario, comprese le diapositive. I medici così "educati", prescrivono, a volte coscientemente, più spesso senza rendersene conto, i prodotti dello sponsor più di quelli dei concorrenti. La maggioranza di questi medici afferma di non essere influenzata dai regali delle ditte. Ma, se così fosse, perché mai le ditte spenderebbero milioni per "educare" i medici? I rappresentanti offrono ai medici anche campioni dei loro prodotti, campioni che poi sono consegnati ai pazienti (spesso a quelli più poveri). Questa è una specie di pubblicità diretta al consumatore (proibita in Italia), solo che il canale pubblicitario non è la televisione o un settimanale, ma il medico di cui il paziente si fida.

Fin dai primi anni 2000, molte proposte di legge sulla trasparenza di questi finanziamenti sono state presentate, senza successo, al Congresso degli Stati Uniti. Più successo hanno avuto delle proposte di legge a livello statale, soprattutto nel nordest. Su pressione di vari attori, una proposta è finalmente passata a livello federale nel 2010 e il Sunshine Act è finalmente stato approvato ed è entrato in vigore nel 2013. Tutti i pagamenti dell'industria (non solo quella dei farmaci, anche l'industria di qualsiasi altro dispositivo sanitario) ai medici sono attualmente disponibili online (<https://openpaymentsdata.cms.gov>) e possono essere consultati da chiunque.

Il database contiene dati molto interessanti su 1444 ditte, 607.000 medici e 1121 ospedali d'insegnamento. Nel 2014 le ditte hanno effettuato pagamenti per 6.49 miliardi di dollari a medici e ospedali. Di questi, 3.23 miliardi, quasi il 50%, erano per attività di ricerca, compresa però ricerca su farmaci immessi sul mercato molti anni prima. Di particolare interesse per i cittadini sapere che oltre 403 milioni di dollari sono andati ai loro medici per viaggi, alloggio, cibi e bevande, oltre che per intrattenimenti vari. Le ditte più generose, nel 2014, sono state Genentech (373.4 milioni), Pfizer (287.4 milioni) e GlaxoSmithKline (213.1 milioni). Ma praticamente tutte le 1444 ditte hanno pagato qualcosa. Il database è una vera e propria miniera di informazioni per politici, amministratori, ricercatori, operatori sanitari e cittadini. Ogni paziente ha finalmente modo di verificare quanto riceve il suo medico e per cosa. Il solo fatto che un tale database esista ha spinto molti medici a cominciare a rifiutare i regali delle ditte e a ridurre le visite dei rappresentanti.

Il Sunshine Act ha permesso di fare un po' di luce su un'area grigia, di rendere pubbliche delle pratiche di cui i cittadini non erano a conoscenza. Spetta a tutti gli interessati, ora, usare questa trasparenza per prevenire i conflitti d'interesse e salvaguardare la salute (oltre che le proprie tasche).

*Riassunto e traduzione di Adriano Cattaneo*

1. DeAngelis CD. The importance of physicians' financial disclosure for the public's health. *The Milbank Quarterly* 2015;93(4):679-82

2. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuico OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Rev.* 2012. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub2