



NO GRAZIE

Lettera di informazione periodica

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

Lettera n. 45 – Febbraio 2017

Berlino, 15-17 Settembre 2017

Global No Free Lunch Conference/Seminar

How do conflicts of interest in healthcare hinder the human right to the highest attainable standard of health

Sarebbe bello se a questa prima conferenza internazionale dei gruppi No Free Lunch partecipasse una (magari folta) delegazione di NoGrazie. Il programma preliminare prevede la partecipazione di gruppi provenienti da tutto il mondo: Germania, Olanda, Australia, India, Cile, Brasile, Sudafrica, etc. Vi saranno relazioni sulle esperienze nei vari paesi, dibattiti su temi comuni, gruppi di lavoro per costruire strumenti utili a tutti, ma anche canti e balli, oltre a momenti di convivialità con l'obiettivo di conoscerci meglio. Cercheremo anche di darci un'organizzazione sfruttando le potenzialità della rete. Non mancheranno discussioni e proposte su come diffondere le nostre idee e crescere sia numericamente sia in qualità ed efficacia delle azioni. Se pensate di partecipare, mettetevi in contatto con Adriano Cattaneo (adriano.cattaneo@gmail.com) e/o con Alice Fabbri (alealifab@gmail.com).

Indice

1. Lo studio 329	2
2. Pazienti, Big Pharma e conflitto di interessi	2
3. Quando medici e pazienti fanno gli interessi dell'industria	4
4. Conflitti d'interesse non finanziari: arma di distrazione di massa	5
5. Pfizer Canada lancia la sua carta fedeltà	6
6. Società Canadese di Pediatria: i rapporti con l'industria	7
7. L'Emilia Romagna regola l'attività degli informatori farmaceutici	8
8. Automobili a gasolio: le città soffocano ma i governi prendono tempo	10

1. Lo studio 329

Lo studio 329 è una ricerca sponsorizzata dalla GlaxoSmithKline (GSK). Nella pubblicazione originale del 2001, i 22 accademici che lo firmano concludono: "*La Paroxetina è generalmente ben tollerata ed efficace nel trattamento della depressione maggiore negli adolescenti*". Nello studio gli autori confrontano 275 adolescenti con depressione maggiore, randomizzandoli in doppio cieco con paroxetina (93), imipramina (95) o placebo (87) per 8 settimane. I pazienti che completano il trattamento sono studiati per i successivi 6 mesi. Ma nella pubblicazione originale vengono presi in considerazione solo i risultati delle prime 8 settimane in cui la paroxetina, rispetto al placebo, mostra un miglioramento significativo in 3 scale di valutazione della depressione e un miglioramento clinico globale di 1 o 2 punti di un'altra scala.

Le conclusioni pubblicate nel 2001 riflettono la realtà? Solo nel 2004 si capirà che negli adolescenti affetti da depressione l'efficacia della paroxetina è debole o nulla e gli effetti avversi psichiatrici sono gravi. Eppure, una valutazione critica della pubblicazione 2001 avrebbe portato a conclusioni differenti. Le differenze tra paroxetina e placebo erano piccole e né la paroxetina né l'imipramina differivano in modo significativo rispetto al placebo nella valutazione della depressione da parte del paziente e del parente del paziente. Inoltre, gli eventi avversi gravi sono stati 11 tra i pazienti trattati con paroxetina, contro i 5 dei pazienti trattati con imipramina e i 2 del gruppo placebo. Quasi tutti (10/11) gli eventi avversi gravi nel gruppo che ha assunto paroxetina sono psichiatrici (es: depressione, tendenza al suicidio, ostilità o euforia).

Lo studio 329 è entrato a far parte del progetto RIAT (Restoring Invisible and Abandoned Trials), un'iniziativa indipendente che cerca di ripristinare la "realtà" degli studi in cui i risultati della pubblicazione sono stati distorti o non pubblicati. È interessante leggere le conclusioni degli autori che seguendo il protocollo stabilito dalla GSK hanno analizzato nuovamente i dati della fase acuta, cioè a 8 settimane dall'inizio del trattamento e quelli, mai pubblicati, dei pazienti che furono seguiti per altri 6 mesi. Conclusioni decisamente differenti rispetto a quelle del 2001. Infatti, per quanto riguarda la fase acuta, gli autori del RIAT concludono che "*né paroxetina né imipramina ad alte dosi sono efficaci per la depressione maggiore negli adolescenti, mentre entrambi i farmaci aumentano gli effetti collaterali*". Per quanto riguarda i risultati dell'analisi dei 6 mesi successivi, gli autori del progetto RIAT concludono: "*la fase di continuazione non supporta l'efficacia a lungo termine né della paroxetina né dell'imipramina, ma dimostra problemi di sicurezza supplementari per entrambi i farmaci e in particolare eventi avversi psichiatrici per la paroxetina*".

Cos'è successo dopo che sono stati rivelati questi risultati? Nulla. Nessuna correzione, nessuna ritrattazione, nessuna scusa, nessun commento da parte degli autori, dei redattori della rivista o dall'università in cui nel 2001 lavoravano gli autori. Lo studio 329 venne citato da oltre 600 pubblicazioni e incrementò le vendite della paroxetina facendola diventare un blockbuster, ma questo ed altri esempi ci insegnano che i risultati di efficacia e sicurezza degli studi sui farmaci non devono essere ritenuti affidabili senza che i dati e il protocollo siano messi a disposizione per un'analisi indipendente. Solo così si eviterà un altro studio 329.

Traduzione a cura di Luca Iaboli

L'articolo originale è stato pubblicato su Therapeutics Initiative nel luglio-agosto 2016 ed è reperibile al sito: <http://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2016/11/101.pdf>

2. Pazienti, Big Pharma e conflitto di interessi

Le associazioni di pazienti (AdP) svolgono un ruolo importante, provvedendo a fornire consigli sulle malattie e le cure attraverso iniziative di educazione sanitaria. Possono anche esercitare pressione sul mondo politico e della sanità per migliorare la salute e la qualità di vita dei propri associati. Gli autori di un articolo comparso su *Jama Internal Medicine* hanno condotto un'inchiesta a partire dal settembre 2013 per dieci mesi, intervistando alcune centinaia di responsabili di AdP.(1) Il campione così raccolto è risultato rappresentativo del 5.6% delle 7865 AdP presenti negli USA.

Alcune di queste organizzazioni sono molto potenti, anche finanziariamente, e conducono ricerca in proprio, influenzano il legislatore e la politica sanitaria in generale.

I finanziamenti vengono raccolti da e attraverso gli associati e provengono da fonti varie, anche dall'industria farmaceutica. Questo naturalmente pone il problema del conflitto di interessi in quanto i finanziamenti possono distorcere l'operato della AdP in favore dello sponsor e contro gli interessi degli stessi pazienti. Non sempre i finanziamenti sono resi palesi nei siti internet, nei report annuali o nella dichiarazione dei redditi delle singole AdP. Attraverso un questionario via e-mail gli autori hanno sondato il problema della indipendenza di giudizio attraverso una cinquantina di domande, in modo da chiarire il problema dei finanziamenti, soprattutto da parte dell'industria.

Due terzi delle risposte sono arrivate da donne, evidentemente una componente maggioritaria nelle associazioni di pazienti, con una anzianità di presenza nel gruppo di almeno 5 anni. Quasi tutti gli intervistati dichiaravano che la loro AdP aveva interessi per una singola malattia, che era classificata come no-profit e dunque esentasse. Quasi un terzo delle AdP dichiarava un patrimonio di più di un milione di US\$ e la maggioranza riferiva stabilità dal punto di vista finanziario; una piccola minoranza dichiarava di possedere azioni di compagnie for-profit.

La maggior parte delle attività risultavano rivolte ad attività educazionale nei confronti dei pazienti e alla raccolta di fondi, all'interazione con i pazienti stessi e i loro familiari, alla partecipazione ad attività di ricerca e a campagne promozionali. Il 40% delle AdP ha dichiarato di supportare con finanziamenti la ricerca biomedica, anche con somme consistenti, mediamente 200mila US\$, 19 associazioni sono arrivate a investire 1 milione di US\$ e quattro di esse avevano devoluto circa 10 milioni. Per quanto riguarda la provenienza dei fondi raccolti, la maggior parte derivava da donazioni di singoli o di gruppi, in parte attraverso campagne di raccolta, meno di frequente da fondazioni private o no-profit, finanziamenti da operazioni di mercato o da fondi governativi. Alla fine gli introiti medi arrivavano a 300mila US\$ annui.

Delle AdP che avevano risposto, 165 (67% delle 245 intervistate) riferivano di aver ricevuto fondi dall'industria nell'anno fiscale precedente. Per 54 (33.8%) di esse i fondi rappresentavano 1/4 del totale ricevuto, per 19 (12%) più di metà dei finanziamenti erano provenienti dall'industria. Circa l'entità dei finanziamenti stessi, il 43.8% aveva ricevuto meno di 10mila US\$ mentre 21 AdP (8.8% del totale) dichiarava più di un milione di US\$. In totale la media dei finanziamenti dall'industria si attestava a 50mila US\$. Il 45% di questi proveniva dall'industria farmaceutica, di apparecchiature medicali o di biotecnologie.

Circa il conflitto di interessi, l'81% rispondeva che era un problema sentito e due terzi delle AdP ne riportava la rilevanza in una qualche dichiarazione scritta. Oltre la metà rispondeva di non avere la percezione di un conflitto di interessi nelle proprie attività. Un quarto dei rispondenti aveva in statuto la dichiarazione scritta di eventuale conflitto di interessi e la postava nel sito internet. Solo il 7.7% aveva avuto sentore di pressioni da parte degli sponsor per interessi commerciali e il 13% dichiarava di aver dovuto declinare offerte di danaro non liberali in tal senso.

In conclusione il ruolo delle AdP è molto importante in politica sanitaria, esse operano attraverso programmi educazionali per i pazienti, finanziano la ricerca, ciò nonostante le relazioni con l'industria sono poco studiate. La maggior parte sono piccole associazioni se classificate in base a bilanci annuali, numero di addetti e iscritti. Nonostante la maggior parte dichiarò di ricevere piccole cifre, per quasi il 12% delle AdP intervistate i finanziamenti da parte dell'industria superano la metà del bilancio annuale. Provengono in gran parte dall'industria del farmaco, di biotecnologie o di apparecchiature biomediche, e non sempre gli interessi del donatore coincidono con quello dei pazienti. Infatti la *National Alliance on Mental Illness*, la *American Diabetes Association* e l'*American Pain Foundation* sono andate sulle pagine dei giornali per i loro legami con l'industria farmaceutica. Così l'8% delle associazioni ha risposto nel questionario di aver percepito alcune pressioni da parte degli sponsor. In che modo la pressione si è esercitata, e a quale scopo, meriterebbe di essere oggetto di una prossima ricerca.

Libera traduzione di Giovanni Peronato

1. Rose SL, Highland J, Karafa MT, Joffe S. Patient Advocacy Organizations, Industry Funding, and Conflicts of Interest. *JAMA Intern Med* 2017. 10.1001/jamainternmed.2016.8443

3. Quando medici e pazienti fanno gli interessi dell'industria

Perché spendere di più quando risparmiando sul prezzo di un farmaco si possono liberare più risorse per il sistema sanitario? È il discorso che facciamo da tempo sui cosiddetti farmaci generici in alternativa a quelli il cui brevetto è scaduto. Ora lo stesso problema si pone per i farmaci biotecnologici (in genere abbreviato in 'biologici') per i quali si stanno facendo strada sul mercato le alternative denominate farmaci 'bioequivalenti'. Questi ultimi non possono essere definiti chimicamente 'equivalenti' stante la complessità della molecola (impossibile da riprodurre fedelmente come si fa per gli "equivalenti" dell'Aspirina), ma sono definiti equivalenti 'cl clinicamente', cioè producono sull'uomo gli stessi effetti del farmaco brevettato detto 'originatore'. Faccio un esempio concreto: l'Enbrel, uno dei biologici più usati nell'artrite reumatoide, psoriasi e malattie infiammatorie intestinali, costa circa 10mila € l'anno a paziente, ora è disponibile il suo bioequivalente che costa 35% di meno. Se una ASL ha pianificato costi di trattamento per 100 pazienti, a parità di spesa ne potrebbe ora trattare 135.

L'Agencia Europea del Farmaco (EMA) in sede di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), assicura che tra il biologico di riferimento (originatore) e il corrispondente biosimilare/bioequivalente non vi sono differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate. EMA lascia però alla discrezione delle Agenzie del farmaco dei singoli paesi aderenti mettere in atto la normativa di bioequivalenza. Il 31 marzo 2016 AIFA ha così chiarito con la Determina 458/2016 le modalità per stabilire l'equivalenza terapeutica ai fini dell'acquisto dei farmaci in regime di concorrenza.(1) La Determina non ha vita facile e la sua validità viene di volta in volta prorogata e poi definitivamente archiviata. Così AIFA, dopo aver ponderato per mesi l'argomento, ha deciso di non decidere sull'equivalenza terapeutica (già sancita da EMA), lasciando le Regioni col cerino in mano. Queste possono acquistare i bioequivalenti, con un notevole risparmio di risorse, facendosi forza sulle norme europee, ma vi saranno gli immancabili ricorsi dell'industria in quanto manca ufficialmente una determina da parte di AIFA sui bandi di gara. Su questo argomento è interessante il blog di Michele Bocci su Repubblica, che scrive "*...la possibilità di fare delle liste in cui siano indicate le equivalenze terapeutiche, cioè le molecole diverse tra loro che sono in grado di curare la stessa malattia, e così avviare delle gare e risparmiare, è saltata.*"(2)

Cosa c'è dietro questo improvviso dietro front di AIFA? Le associazioni di pazienti e di medici si sono schierate contro l'equivalenza terapeutica. Molto probabilmente c'è lo zampino di Big Pharma che vede come fumo negli occhi i bioequivalenti dal momento che possono scalzare i loro più costosi originatori dalle aste di acquisto. Che Big Pharma remi contro lo possiamo ben capire, ma le organizzazioni mediche e i pazienti? Dietro la ferma opposizione all'uso alternativo dei bioequivalenti si è espressa recentemente Cittadinanza Attiva,(3) raccogliendo le firme di molte associazioni di malati oltre che di medici (FIMMG e SIMG ad esempio).

- "*(...) accetteremmo che per esigenze di carattere economico si possa introdurre nel SSN il cosiddetto farmaco di stato; il medico amministrato che non sceglie in scienza e coscienza, ma esegue disposizioni amministrative...*" commenta Tonino Aceti, Coordinatore Nazionale del Tribunale per i diritti del malato-Cittadinanzattiva.
- "*Se la determina verrà applicata i malati reumatici non saranno curati dai medici specialisti ma dagli amministrativi e le cure saranno legate ai budget*", dichiara ANMAR ITALIA ONLUS (malati reumatici).
- "*Il concetto di equivalenza terapeutica in diabetologia, così come prospettato, può portare al peggioramento delle cure di una malattia il cui peso in termini di morbilità, mortalità e costi, è enorme*". dichiara il Prof. Miccoli per la Società Italiana di Diabetologia.

Così, dietro la forte pressione di organizzazioni mediche e di malati, nel dicembre 2016 AIFA ha revocato la determina su bioequivalenza. Ciò dimostra, se ce ne fosse ancora bisogno, come l'influenza dell'industria farmaceutica si eserciti non solo attraverso le organizzazioni mediche, questo ci era ben noto, ma anche facendo leva sulle associazioni di pazienti. A questo proposito su Jama International sono apparsi di recente due articoli che fanno luce sul conflitto di interessi in seno alle associazioni di pazienti. Il primo a firma di Rose e altri, riassunto qui sopra, indaga sui

finanziamenti delle associazioni di pazienti negli USA e scopre che quasi la metà dei finanziamenti proviene dall'industria del farmaco, mentre l'8% delle associazioni intervistate ha avuto percezione di pressioni da parte dello sponsor ai fini commerciali.(4) I finanziamenti posso aumentare e rafforzare la voce dei pazienti, ma a quale prezzo? Questa la domanda posta da Ray Moynihan e Lisa Bero, concludendo sulla necessità urgente da parte delle associazioni di pazienti di focalizzarsi molto di più nel rappresentare gli interessi degli associati e dei cittadini, piuttosto che servire, in modo più o meno cosciente, gli interessi dei loro sponsor industriali.(5)

Giovanni Peronato

1. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/equivalenza-terapeutica-fra-medicinali-contenenti-differenti-principi-attivi>

2. <http://bocci.blogautore.repubblica.it/2016/12/22/lequivalenza-terapeutica-e-laifa-che-alimenta-il-caos/>

3. <http://www.cittadinanzattiva.it/comunicati/salute/9642-no-alla-determina-458-dell-aifa-su-equivalenza-terapeutica.html>

4. Rose SL, Highland J, Karafa MT, Joffe S. Patient Advocacy Organizations, Industry Funding, and Conflicts of Interest. *JAMA Intern Med* 2017. 10.1001/jamainternmed.2016.8443

5. Moynihan R, Bero L. Toward a Healthier Patient Voice. More Independence, Less Industry Funding. *JAMA Intern Med* 2017. 10.1001/jamainternmed.2016.9179

4. Conflitti d'interesse non finanziari: arma di distrazione di massa

Sembra esserci, negli ultimi tempi, un'attenzione (sospetta?) nei confronti dei conflitti d'interesse non finanziari. Nella nostra Lettera 44 del gennaio 2017 abbiamo riferito di una proposta di modifica del regolamento della Food and Drug Administration (FDA) negli USA che permetterebbe all'agenzia di ruscare o escludere in modo arbitrario la partecipazione alle votazioni su farmaci o medical devices a professionisti ritenuti a rischio di conflitto di interesse "intellettuale", anche se completamente indipendenti dal punto di vista finanziario dalle industrie.(1) Nella Lettera 36 del gennaio 2016 abbiamo pubblicato una critica a tre articoli del *New England Journal of Medicine* che rimettevano in discussione le definizioni di conflitto d'interessi togliendo peso ai conflitti finanziari a favore di quelli non finanziari.(2-4) Benvenuto quindi l'articolo pubblicato da Lisa Bero e Quinn Grundy su *PloS Biology* che riassumiamo qui sotto e che ricolloca i conflitti d'interesse finanziari al centro dell'attenzione.(5)

L'articolo inizia con l'identificazione dei conflitti d'interesse non finanziari. Eccone degli esempi: credenze personali, religiose o politiche; esperienze personali; posizioni prese in precedenza su vari argomenti; impegni intellettuali, teorici o di scuole di pensiero; formazione professionale o istruzione accademica; rivalità o competizione accademica; promozioni o avanzamenti di carriera; desiderio e ricerca di gloria o fama; posizione dominante o esperienza personale nell'ambito di ricerca; relazioni personali con qualcuno con la malattia o condizione studiata; autore di studi inseriti in revisioni sistematiche; espressione di opinioni o commenti sull'argomento dello studio; affiliazione professionale o accademica. Molte riviste scientifiche elencano alcuni di questi potenziali conflitti d'interesse non finanziari nelle istruzioni per la dichiarazione di conflitto d'interesse rivolte agli autori di articoli.

Ed è giusto che sia così. La scienza non è obiettiva; ogni ricercatore è influenzato dall'ambiente in cui è cresciuto e vive, dalle persone che ha frequentato e frequenta, da ciò in cui ha creduto e crede, dal modo in cui ha gestito e gestisce la sua vita, comprese le attività scientifiche. Le quali non possono essere intraprese senza un solido sistema di valori e un quadro di riferimento teorico. Ma mentre vi sono abbondanti prove sulle distorsioni causate alla ricerca scientifica dai conflitti d'interesse finanziari, scarseggiano o sono del tutto assenti quelle riguardanti i conflitti d'interesse non finanziari. Mettere assieme e trattare allo stesso modo i due tipi di conflitti d'interesse serve solo a intorbidare le acque.

I conflitti d'interesse finanziari, associati alla sponsorizzazione di una ricerca, sono generalmente molto gravi, come dimostra l'abbondante letteratura sulla ricerca finanziata da Big Tobacco, Big

Food, Big Drink e Big Pharma, oltre che dall'industria chimica. Questa ricerca può anche avere una validità interna, ma il modo in cui è posta la domanda, in cui è condotto lo studio e in cui si riportano i risultati tende a favorire sistematicamente lo sponsor. Ci pensa poi il potente apparato di marketing e pubbliche relazioni dell'industria a diffondere ed amplificare questi risultati distorti in modo che raggiungano politici, decisori, comunicatori, operatori e pubblico in generale.

Anche i conflitti d'interesse non finanziari possono distorcere la ricerca. Ma molti scienziati sociali, e il movimento femminista, affermano che la scienza non può essere neutra, che deve prendere posizione. Alcuni pensano che si possa essere obiettivi anche prendendo posizione, purché questa sia trasparentemente dichiarata. Alcuni scienziati sociali parlano addirittura di un "distacco appassionato" per definire questo atteggiamento nei confronti della ricerca. La lettura di questa sezione dell'articolo mi ha fatto pensare ad un'esperienza personale. Da appassionato ricercatore sulla protezione dell'allattamento, anni fa avevo inviato un mio manoscritto per pubblicazione alla rivista Pediatrics. Uno dei peer reviewers, pur riconoscendo la validità dello studio e l'accuratezza nel riportarne i risultati, ne sconsigliò la pubblicazione a causa di un mio presunto conflitto d'interessi: difendevo troppo l'allattamento. Mi sembra un buon esempio della differenza che bisognerebbe fare tra un interesse lecito (la protezione dell'allattamento) e un conflitto d'interessi (inesistente nel mio caso).

A cura di Adriano Cattaneo

1. Lenzer J. When is a point of view a conflict of interest? BMJ 2016;355:i6194
2. Rosenbaum L. Conflicts of interest: part 1. Reconnecting the dots--reinterpreting industry-physician relations. N Engl J Med. 2015; 372 (19):1860-4
3. Rosenbaum L. Conflicts of interest: part 2. Understanding bias--the case for careful study. N Engl J Med. 2015; 372 (20):1959-63
4. Rosenbaum L. Conflicts of interest: part 3. Beyond moral outrage--weighing the trade-offs of COI regulation. N Engl J Med. 2015; 372 (21):2064-8
5. Bero LA, Grundy Q. Why having a (nonfinancial) interest is not a conflict of interest. PLoS Biol 2016;14(12):e2001221



The image shows a Pfizer Strive card advertisement. At the top, a diverse group of people is standing in a hallway. Below them, the text reads: "With the Pfizer Strive card, your patients can receive savings* on their Pfizer brand medication such as:". Logos for Lipitor, Norvasc, Caduet, Accupril, and Accuretic are displayed. Below the logos, there are two bullet points: "• Tell your patients to visit pfizeroriginal.ca and download the Pfizer Strive card" and "• You can also order Pfizer Strive cards for your patients at physiciansonline.ca/physician or by calling 1-866-794-3574". At the bottom, there is a section for Inderal-LA, with a prescription slip graphic and the text: "For patients taking **INDERAL-LA** remember to specify" and "If you want your patients to receive the INDERAL-LA brand." The Pfizer logo is visible in the bottom left corner.

5. Pfizer Canada lancia la sua carta fedeltà

L'immagine è la pubblicità di una specie di carta fedeltà lanciata da Pfizer Canada. I medici sono invitati a suggerire ai loro pazienti di ottenerla, online oppure ordinandola per telefono. Con la carta fedeltà i pazienti potranno ottenere sconti se acquistano, su prescrizione del loro medico, prodotti originali Pfizer. Salute o mercato?

6. Società Canadese di Pediatria: i rapporti con l'industria

Fonte: Albersheim S, Coughlin K. Canadian Paediatric Society Bioethics Committee. 5 December 2016.

I pediatri interagiscono con i rappresentanti dell'industria farmaceutica per vari scopi, ma più spesso per ricevere informazioni sui prodotti nuovi o su quelli già esistenti. Mentre gli operatori sanitari credono di essere immuni all'influenza del marketing esercitata da questi rappresentanti, la ricerca ha dimostrato il contrario. La letteratura suggerisce che i pazienti sono a conoscenza di tale influenza e ciò potrebbe minare il rapporto di fiducia con il proprio pediatra.

L'industria spende miliardi di dollari ogni anno impiegando i propri rappresentanti in incontri con i medici, con l'obiettivo di aumentare i propri profitti. I pazienti sono a conoscenza di queste operazioni di marketing e il 59% dei partecipanti di un studio risponde che l'industria influenza la prescrizione dei medici, mentre il 54% giudica che i “doni” ai medici siano una pratica alquanto inadeguata.(1,2)

Il ruolo del medico pediatra è quello di fornire la migliore cura possibile per neonati, bambini e adolescenti, basandosi su conoscenze “evidence-based” e gli operatori dovrebbero saper valutare criticamente la letteratura fornita dai rappresentanti farmaceutici, riconoscendo che l'obiettivo primario del rappresentante è quello di presentare il proprio prodotto sempre in modo favorevole. Qualche volta le informazioni sul prodotto vengono fornite nel corso di pranzi o cene, o accompagnate da un “gadget” aziendale, in grado di creare un senso di obbligo che può rivelarsi 'influyente'.(3)

In genere i medici non si sentono personalmente influenzati dall'industria farmaceutica. Tuttavia, la domanda chiave non è *se la prescrizione del medico è influenzata dal rapporto con l'industria*, ma *se il rapporto con l'industria è potenzialmente in grado di influenzare la pratica medica*. La motivazione principale per l'industria nel fare regali è quella di creare un'aspettativa di reciprocità. I doni possono compromettere l'obiettività, il comportamento professionale e il rispetto di pazienti, genitori e colleghi. Regali o altri incentivi sono destinati a influenzare il comportamento e non dovrebbero mai essere accettati. Anche piccoli doni come penne, tazze o tappetini di carta, il cui scopo principale è quello di visualizzare il logo della società, possono avere un impatto negativo sulla fiducia dei pazienti e delle loro famiglie.(4)

Qualsiasi conflitto d'interesse, reale o potenziale, sia percepito può portare alla perdita di fiducia da parte dei pazienti, dei genitori o di altri operatori sanitari. Numerose società scientifiche canadesi hanno sviluppato linee guida che contengono norme per regolamentare il rapporto tra medici e industria: Canadian Medical Association (CMA),(5) Royal College of Physicians and Surgeons of Canada (RCPS), (6) Canadian Paediatric Society,(7) e molte altre istituzioni sanitarie locali.

Probabilmente servono norme più rigorose, come le raccomandazioni della Società Pediatrica Canadese per regolamentare il rapporto tra pediatri e industria riportate in questo articolo:

- Ricordare che l'industria ha come scopo primario la vendita di prodotti e servizi.
- Valutare criticamente le informazioni fornite dall'industria sulla base delle evidenze disponibili.
- Non accettare regali, incentivi o anche piccoli oggetti (ad esempio, penne, tazze).
- Non accettare o offrire campioni gratuiti, ad eccezione di campioni che coprono la durata intera del trattamento per quei bambini che altrimenti non riceverebbero la terapia.
- Dichiarare integralmente i legami con l'industria ai comitati per i quali questo rapporto può costituire un vero, o potenziale o percepito conflitto d'interesse.
- Gli organizzatori della formazione ECM possono accettare modesti contributi per le attività didattiche che contribuiscono al miglioramento della cura del paziente.
- L'industria non dovrebbe essere coinvolta nella scelta del contenuto per le presentazioni ECM.

- Il curriculum educativo dovrebbe includere una formazione specifica sui problemi di interazione con l'industria e il loro potenziale impatto sul trattamento, sull'obiettività scientifica e sul conflitto di interessi.

Conclusione

Il ruolo del medico è quello di agire nel migliore interesse del paziente. Oltre a garantire la dovuta preparazione nell'indagare i rischi e i benefici di trattamenti disponibili e nella valutazione della letteratura "evidence-based", è importante mantenere la propria indipendenza. C'è la necessità di avere una completa trasparenza per quanto riguarda i rapporti con l'industria, risolvendo qualsiasi conflitto d'interesse reale, potenziale o percepito. In ultima analisi, il nostro rapporto di fiducia con i pazienti è troppo importante ed è essenziale che non venga messo a repentaglio.

E qual'è la situazione in Italia delle associazioni pediatriche? L'Associazione Culturale Pediatri ha assunto nel 1999 e poi aggiornato nell'11/10/2013 il codice di autoregolamentazione nei rapporti con l'industria (<http://www.acp.it/codice-deontologico>). Nel dicembre 2016 la regione Emilia Romagna ha aggiornato la legge che regola il rapporto tra rappresentanti farmaceutici e operatori sanitari.

Riassunto e commento di Monica Malventano

1. Edwards D, Ballantyne A. Patient awareness and concern regarding pharmaceutical manufacturer interactions with doctors. *Intern Med J* 2009;39(3):191-6
2. Tattersall MH, Dimoska A, Gan K. Patients expect transparency in doctors' relationships with the pharmaceutical industry. *Med J Aust* 2009;190(2):65-8
3. Dana J, Lowenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* 2003;290(2):252-5
4. Katz D, Caplan AL, Merz JF. All gifts large and small: toward an understanding of the ethics of pharmaceutical industry gift-giving. *Am J Bioeth* 2010;10(10):11-7
5. Canadian Medical Association. CMA policy: Guidelines for physicians in interactions with industry. 2008: <http://policybase.cma.ca/dbtw-wpd/Policypdf/PD08-01.pdf> (Accessed March 10, 2016).
6. Queen's University/School of Medicine/Postgraduate medical education/Physicians and industry – conflicts of interest/Royal College policy: http://meds.queensu.ca/postgraduate/policies/physicians_and_conflict_of_interest (Accessed November 25, 2016).
7. Canadian Paediatric Society. Code of ethics. Updated September 2015: <http://www.cps.ca/about-apropos/ethics> (Accessed March 10, 2016).

7. La Regione Emilia Romagna regola l'attività degli informatori farmaceutici

INDIRIZZI E DIRETTIVE IN MATERIA DI INFORMAZIONE SCIENTIFICA SUL FARMACO NELL'AMBITO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR)

16 Dicembre 2016

Attività di informazione nelle strutture del SSR e convenzionate

Per l'accesso alle strutture del SSR e convenzionate, gli ISF devono esibire il proprio tesserino di riconoscimento regionale congiuntamente al quale può sempre essere richiesta l'esibizione di un documento di riconoscimento personale in corso di validità.

L'attività di informazione scientifica non è mai ammessa all'interno dei reparti di degenza e negli ambulatori specialistici negli orari destinati alla visita dei pazienti.

Le Aziende Sanitarie regolano lo svolgimento dell'attività degli ISF, all'interno delle strutture del SSR, provvedendo:

- all'individuazione di locali idonei (ad esempio sala riunioni, biblioteca, sala medici);

- all'individuazione di apposite fasce orarie che non interferiscano con le ordinarie attività dei sanitari;
- alla promozione di incontri collegiali, organizzati dalle direzioni medesime e/o dai responsabili di unità operative, in luogo delle visite individuali.

Le modalità e gli orari per il ricevimento degli ISF sono comunicati attraverso gli uffici relazioni con il pubblico, le portinerie delle strutture e appositi cartelli da posizionarsi in prossimità dei locali individuati per questa attività, nonché all'ingresso delle singole unità operative e in ogni altro posto utile ad assicurarne la massima visibilità anche all'utenza.

Attività di informazione presso Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS)

Anche per l'attività presso i MMG e i PLS gli ISF devono esibire il proprio tesserino di riconoscimento regionale congiuntamente al quale può sempre essere richiesta l'esibizione di un documento di riconoscimento personale in corso di validità.

L'attività degli ISF presso i MMG e i PLS avviene in orario stabilito dal medico stesso. Tale orario non può, in nessun caso, sovrapporsi a quello di apertura dello studio ai pazienti ed è comunicato, a cura del medico interessato, all'Azienda USL di competenza.

Al fine di consentire il corretto svolgimento degli incontri, negli studi medici convenzionati dovranno apporsi cartelli indicanti gli orari e le modalità di ricevimento degli ISF. Nei cartelli, inoltre, dovrà essere riportata la seguente dicitura: "Le attività di Informazione scientifica del farmaco non sono consentite durante gli orari di visita dei pazienti".

Visite degli ISF

Il numero delle visite individuali di ogni ISF ai singoli medici dipendenti o convenzionati con il SSR, è quantificabile in un massimo di cinque per anno, per ogni medico interessato alla prescrizione. Uno stesso prodotto contenente lo stesso principio attivo può essere presentato dall'Azienda farmaceutica a ogni medico al massimo cinque volte per anno, anche nel caso di ISF diversi. A questo limite è possibile derogare solo nel caso in cui l'ISF abbia l'esigenza di comunicare al medico nuove e rilevanti informazioni circa l'uso appropriato dei medicinali, con particolare riferimento a modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) che prevedano nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove informazioni sulla sicurezza.

Ad ogni visita gli ISF devono utilizzare per l'informazione al medico solo:

- materiale autorizzato dal Ministero della Salute o dall'AIFA;
- altra documentazione sul medicinale depositata, presso l'AIFA, da almeno 10 giorni; la data di deposito deve essere indicata nel materiale divulgato. (Articolo 120, D.Lgs. 219/06).

e comunicare, per ciascun medicinale presentato,

- la classificazione del medicinale ai fini della fornitura;
- il prezzo di vendita;
- le condizioni alle quali il prodotto può essere prescritto e dispensato con onere a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

L'attività di informazione presso i farmacisti ospedalieri e i farmacisti dipendenti dei servizi farmaceutici territoriali delle Aziende USL può essere svolta utilizzando anche altro materiale utile per una valutazione di tipo regolatorio. Sono fatti salvi gli adempimenti previsti in materia di farmacovigilanza.

Cessione di prodotti gratuiti promozionali di valore trascurabile

A norma dell'art. 123, del D.Lgs. 219/06, nel quadro dell'attività di informazione e presentazione dei medicinali, svolta presso medici o farmacisti, è vietato concedere, offrire o promettere premi, vantaggi pecuniari o in natura, salvo che siano di valore trascurabile e siano comunque collegabili all'attività espletata dal medico o dal farmacista. La quantificazione del predetto valore trascurabile è fissata in un massimo di venti euro annui, per Azienda farmaceutica, per ogni singolo medico o farmacista. Considerato che il valore economico del materiale informativo di consultazione scientifica o di lavoro (abbonamenti a riviste, testi, accesso a banche dati, ecc.), per l'attività del medico e del farmacista, è generalmente superiore al valore trascurabile sopra definito, tale materiale può essere ceduto, a titolo gratuito, solo alle direzioni delle Aziende Sanitarie che disporranno in quale modalità renderlo fruibile ai propri operatori sanitari.

La consegna di campioni gratuiti è disciplinata dall'art. 125 del D.Lgs. 219/06. Per i farmaci destinati ad "uso compassionevole" o alle sperimentazioni cliniche, si fa riferimento alla specifica normativa vigente (Decreto del Ministero della Salute 8.5.2003 e D.L.gs. 211/03). Per i farmaci di classe Cnn, la consegna dei campioni deve essere autorizzata dalla Direzione Sanitaria. Il medico, che ha richiesto/ricevuto i campioni ai sensi dell'art. 125 del D.Lgs. 219/06, è direttamente responsabile della gestione, della corretta conservazione e del regolare smaltimento degli stessi. I campioni gratuiti non possono essere erogati agli assistiti in dimissione da ricovero e da visita specialistica, così come già previsto dalla DGR 896/03.

Convegni e congressi riguardanti i medicinali

A norma dell'art. 124, del D.Lgs. 219/06, le Aziende farmaceutiche possono realizzare o contribuire a realizzare congressi, convegni, o riunioni, se l'AIFA, sentita la Regione dove ha sede l'evento, concede la propria autorizzazione.

Fatte salve le disposizioni eventualmente adottate in materia dalle Aziende Sanitarie, i sanitari, dipendenti o convenzionati con il SSR, che intendono partecipare a eventi organizzati, promossi o finanziati, a qualsiasi titolo, dalle Aziende farmaceutiche, sono tenuti a darne comunicazione alle rispettive Aziende sanitarie di appartenenza illustrando termini e contenuti dell'evento e allegando la locandina dell'evento.

Le Aziende farmaceutiche che organizzano, promuovono, o finanziano, a qualsiasi titolo, convegni, congressi, o altri eventi, trasmettono alle Aziende sanitarie di competenza i nominativi dei sanitari partecipanti."

8. Automobili a gasolio: le città soffocano ma i governi prendono tempo

Grazie all'intuito dell'anestesista John Snow, il colpevole era stato alla fine scoperto; era stata la pompa d'acqua di Broad Street a spargere il colera per Londra, migliaia di persone erano morte, ma non ci fu sanzione, e passata l'epidemia la pompa riprese a funzionare. Robin Russel-Jones, di Help Rescue the Planet, una no-profit che opera sensibilizzando i cittadini sui cambiamenti climatici e l'inquinamento atmosferico, prende a paragone le vicende della Londra di metà '800 per descrivere l'inerzia dei governi nei confronti dei motori diesel. Il titolo dell'articolo apparso su BMJ è già un proclama di guerra: dirty diesel.(1)

Oggi si sa che i motori a gasolio sono il maggiore responsabile dell'inquinamento ambientale da traffico nelle nostre città. Il colpevole è stato individuato, ma le azioni conseguenti stentano ad arrivare. Alla fine del secolo scorso (meno di vent'anni fa) in Gran Bretagna non più del 10% del parco macchine montava un motore diesel, mentre oggi, come del resto in Europa, il gasolio predomina. In Italia, ad esempio, questo tipo di automobile rappresentava nel 2015 più del 55% delle nuove immatricolazioni, cresciute l'anno dopo ancora del 17%. Questa ascesa è stata favorita in parte dagli allettanti prezzi del carburante (solo inizialmente, oggi non più), ma soprattutto dalla

migliore performance del motore. Più efficienza, si sosteneva (qualcuno sostiene ancora oggi) uguale meno inquinamento. In effetti un motore diesel ha un rendimento relativamente elevato pari al 25-30% (il resto è dissipato nell'ambiente come calore e fumi di scarico). Emette il 15-20% di meno di CO₂ per Km percorso rispetto ad un motore a benzina, che oltretutto ha un rendimento minore, attorno al 15-20%. Ma il prezzo da pagare è una emissione di NO₂ 4-5 volte sopra i limiti europei e un inquinamento da polveri sottili (residui carboniosi, che poi contribuiscono più della CO₂, a parità di massa, al riscaldamento globale).

Ma non basta. Nel settembre 2015 si è scoperta negli USA la presenza di una modifica illegale operata da Volkswagen attraverso software che alterano i test ufficiali di emissione degli scarichi. Questo ha permesso (sembra dal 2008) di vendere auto con emissioni fino a 40 (quaranta) volte i limiti ammessi dalle leggi federali. Scuse ufficiali al governo e ai consumatori, perdita di immagine e patteggiamento per 15.3 miliardi di dollari. Non c'è da stare tranquilli. Bosch, il produttore del software incriminato, fornisce attualmente tecnologia e centraline a gran parte delle case automobilistiche. È notizia di questi giorni che l'EPA (U.S. Environmental Protection Agency) avrebbe aperto un contenzioso anche con FCA e che in Francia il colosso Renault trema per lo stesso motivo: alterazione dei dati di emissione. Andando a leggere quanto rivelato dalla stampa sembra che il motore diesel abbia una curiosa peculiarità. Presenta emissioni contenute se testato dalla ditta produttrice, a temperatura e umidità costanti su un banco di laboratorio; si comporta ben diversamente se controllato su strada, magari da tecnici indipendenti e in condizioni atmosferiche avverse. Buono in laboratorio, cattivo nella vita reale, un poco come alcuni farmaci che funzionano benissimo negli RCT super controllati e super randomizzati, ma poi si rivelano meno efficienti nella vita reale. D'altra parte, si controbatte, il controllo su banco con metodica standardizzata è il solo metodo che permette il confronto fra i vari motori.

In agosto 2016, raccolti i dati della commissione di inchiesta voluta dal governo francese a seguito del dieselgate americano, la stessa ministra dell'ambiente Segolène Royal concludeva in modo sibillino che “non è stato provato l'uso di dispositivi illegali, ma questo non esclude la possibilità...” Alcuni membri della commissione indipendente avrebbero poi raccontato al Financial Times che alcuni dati dei test su 86 modelli circolanti di varie case produttrici sarebbero stati omessi, in particolare quelli della Renault Captur, se non altro per non evidenziare il palese conflitto di interessi del governo francese controllore e controllato, come primo azionista del gruppo Renault-Nissan. Gli stessi investigatori francesi avrebbero rilevato un software denominato Trap (trappola) che cattura i NO_x durante i test su banco e ne libera invece una quantità fino a 10 volte superiore durante la circolazione su strada.(2)

In Europa sarebbe difficile un dieselgate come in USA, con multe di alcuni miliardi di dollari. Qui da noi, infatti, secondo l'Ong T&E (Transport & Environment), una volta testati i motori dalle singole ditte produttrici e forniti i dati di emissione, non ci sarebbe virtualmente possibilità che un controllo su strada ne contesti la performance. Capita talora che il test e l'approvazione vengano effettuate dalla stessa organizzazione. Su questo punto la legislazione europea è carente, manca la possibilità concreta di richiamare un veicolo inquinante e farlo modificare dal produttore. Così la FIAT 500X, pur se omologata in classe euro6, avrebbe emissioni di ossido d'azoto quindici volte sopra la norma. Sempre secondo una indagine pubblicata nel settembre 2016 da T&E su 230 modelli europei, risulta che 4 su 5 auto euro5 (immatricolazioni 2014/15) sarebbero fuori legge per emissioni di NO_x tre volte la norma (180g/1,000km), come anche 2/3 di euro6 immatricolate nel 2016 (limite 80 g/1.000km). In Francia, Germania, Gran Bretagna e Italia circola ben il 69% dei 50 modelli euro6 più inquinanti.(3) Il presidente dei costruttori francesi di automobili Christian Peugeot ha dichiarato recentemente a Le Monde che quella automobilistica è un'industria sporca e che i nuovi diesel rispettosi degli standard attuali non potranno essere pronti prima del 2020.(4)

Abbiamo visto i dati sconcertanti delle emissioni di ossidi di azoto (NO_x) e se a questi sommiamo il CO (da inevitabile cattiva combustione) e le polveri sottili (ottimo veicolo per assorbire una marea di elementi inquinanti e veicarli fino agli alveoli polmonari), i risultati sulla nostra salute non possono essere che disastrosi. L'inquinamento dell'aria ha comportato in Gran Bretagna una mortalità prematura annua seconda solo all'uso del tabacco, con 29mila casi attribuiti al particolato e 23mila agli ossidi di azoto. Gli stessi agenti inquinanti, secondo il Collegio dei pediatri inglesi,

hanno prodotto 40mila decessi infantili in più all'anno.(1) Secondo l'Agenzia europea dell'ambiente, l'Italia nel 2012 ha avuto il record di decessi prematuri per inquinamento, 84.400 su un totale di 491mila a livello Ue.(5)

Tra gli inquinanti emessi dalla combustione (riscaldamento, automobili) ci sono anche i PAH (idrocarburi aromatici policiclici), dei quali il più noto è il cancerogeno benzopirene. Nel 2015 l'88% della popolazione urbana europea è stata esposta a livelli superiori ai limiti suggeriti dall'OMS. In Veneto, la regione di chi scrive, l'ARPA ha rilevato l'esposizione a benzopirene tramite il monitoraggio su 18 stazioni di campionamento di PM10. Nel 2015 i valori soglia sono stati superati nel 72% dei casi.

Alla conferenza internazionale sul clima di Parigi, nel dicembre 2016, i sindaci di Mexico City, Madrid ed Atene, unitamente a quello di Parigi stessa, hanno annunciato il bando dei motori diesel nelle loro città entro il 2025. Sarà vero?(6) Può essere un timido inizio, come i 9 bus a celle di idrogeno che circolano a Londra, contro i 9300 a gasolio.(1)

Ma non ci sarà soluzione al problema finché il diesel continuerà a circolare nelle città. A tutt'oggi non sembrano esistere scelte radicalmente alternative proposte dall'industria automobilistica, se non il palliativo dei motori ibridi, meno inquinanti ma meno efficienti. Quelli elettrici e ibridi plug-in scontano al momento costi non competitivi, oltre a limiti notevoli su autonomia e punti di rifornimento. Il motore a cellule di idrogeno sembra ancora fantascienza. È difficile che l'industria automobilistica investa cifre consistenti nella ricerca (magari gli enormi profitti ottenuti dalla vendita dei motori diesel), ma potrebbe farlo se indotta da norme sempre più restrittive che stentano ad arrivare. Per ora dunque la pompa di Broad Street rimane aperta.

Traduzione e commento di Giovanni Peronato

PS Per chi è interessato alle tematiche ambientali, segnaliamo che su ogni numero delle Pagine Elettroniche di Quaderni ACP (<http://www.acp.it/category/quaderni-pagine/indice-pagine#ad2016>) è presente almeno un articolo su questi argomenti.

1. Robin Russel-Jones. Dirty Diesel. BMJ 2016;355:i6726
2. <http://www.ilsole24ore.com/art/finanza-e-mercati/2016-08-23/dieselgate-renault-ue-chiede-governo-francese-dati-test-86-modelli-auto-205007.shtml?uuiid=AD8D398>
3. <https://www.transportenvironment.org/publications/dieselgate-who-what-how>
4. http://www.lemonde.fr/automobile/article/2017/01/13/renault-fiat-chrysler-et-les-autres-6-questions-sur-la-nouvelle-saison-du-dieselgate_5062368_1654940.html
5. <http://www.lastampa.it/2015/11/30/italia/cronache/in-italia-il-record-europeo-di-morti-per-inquinamento-bsgdSfGmEL1FUvwOqtuc1N/pagina.html>
6. http://www.ansa.it/canale_ambiente/notizie/inquinamento/2016/12/02/sindaci-4-metropoli-via-diesel-da-centro-citta-entro-2025_eab0286b-7f1f-4cce-8828-b01f05cf0b2f.html