



NO GRAZIE

Lettera di informazione periodica

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

Lettera n. 53 – Novembre 2017

Slow Medicine e testamento biologico

Slow Medicine è un movimento, un progetto culturale, un'associazione di cittadini, pazienti, professionisti che si confrontano e si impegnano per la costruzione di un modello di salute condiviso, basato su sobrietà, rispetto e giustizia. Per una medicina sobria, rispettosa e giusta agiscono anche i NoGrazie, da cui la collaborazione tra i due movimenti e la partecipazione di entrambi alla Rete Sostenibilità e Salute (<http://www.sostenibilitaesalute.org/>), della quale pubblichiamo in questa lettera un documento sui fondi integrativi. Sabato 11 Novembre 2017, a Torino, Slow Medicine ha tenuto il suo 4° congresso. Alla fine dello stesso ha diffuso un comunicato stampa che chiede al Parlamento l'approvazione immediata del disegno di legge sul testamento biologico. Ci sembra importante contribuire alla diffusione di questo comunicato stampa, che potete leggere all'indirizzo <http://slowmedicine.it/index.php/it/ultime-notizie/179-testamento-biologico>.

Il testo del disegno di legge S.2801: "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento" si può leggere qui:

<http://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/01013681.pdf>

Indice

1. In ricordo di Gianfranco Domenighetti (1942-2017)	2
2. I Fondi Sanitari "integrativi" e sostitutivi minacciano la salute del Sistema Sanitario Nazionale	2
3. I rappresentanti di farmaci influenzano le prescrizioni dei medici?	4
4. Nuovi farmaci oncologici: efficacia incerta, aspettative irrealistiche, prezzi alle stelle	7



Tutto il materiale originale dei NoGrazie è disponibile secondo la licenza Creative Commons 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it>), e può essere liberamente riprodotto citando la fonte; materiali di diversa provenienza (citazioni, traduzioni o riproduzioni di testi o immagini appartenenti a terze persone) non vi sono compresi e l'autorizzazione alla riproduzione va richiesta ai rispettivi proprietari.

1. 1. In ricordo di Gianfranco Domenighetti (1942-2017)



Qual'è il compito della professione medica? A questa domanda la risposta migliore che ho sentito è questa: "Il compito della medicina è tentare di de-programmare la società civile per ricondurre le aspettative irrealistiche dei pazienti alla realtà dei fatti... le culture cambiano al ritmo dei secoli... se lavoriamo bene tra qualche anno-luce magari qualcosa cambierà" (G. Domenighetti).

Lo avevo conosciuto il 14 dicembre di 5 anni fa a una conferenza dedicata ad Alessandro Liberati.

Buona visione: <https://vimeo.com/65291703>

Luca Iaboli

2. I Fondi Sanitari “integrativi” e sostitutivi minacciano la salute del Sistema Sanitario Nazionale

C'è accordo generale nell'auspicare un Sistema Sanitario Nazionale (SSN) efficiente, che riesca a garantire cure efficaci per tutti in tempi rapidi e medici interessati e attenti alla nostra salute. Tuttavia i tagli alla spesa pubblica avviati negli ultimi decenni e aumentati a seguito della crisi economica stanno incidendo fortemente sulle scelte di politica sanitaria e sul finanziamento del SSN sottraendo risorse importanti per lo stato di salute sia del SSN che dei cittadini di cui dovrebbe tutelare il diritto alla salute. Negli ultimi anni, inoltre, sull'onda di un trend internazionale intensificatosi in seguito alla crisi, accanto al SSN si è assistito all'emergere di un “sistema sanitario privato” in grado di erogare servizi e prestazioni fruite da una crescente quota di cittadini “assicurati”, che oggi si stima arrivino a 14 milioni.

Questo “sistema sanitario privato” comprende un variegato settore non profit, costituito da fondi sanitari, casse mutue e società di mutuo soccorso, previdenze sanitarie garantite dai datori di lavoro; e il settore for profit delle assicurazioni sanitarie commerciali. La logica in apparenza è semplice: dove non arriva il SSN, in seguito ai tagli progressivi, si crede possa arrivare tale sistema privato, integrando eventuali mancanze del SSN, fornendo uno strumento per la sua sostenibilità e costituendo un nuovo “pilastro” nella tutela della salute dei cittadini. Su questa scia, di fronte all'arretramento del SSN, le organizzazioni e i cittadini che ne hanno la possibilità assicurano se stessi e le proprie famiglie, senza essere consapevoli che **questo “sistema sanitario privato” rappresenta una delle maggiori minacce attuali per il nostro SSN.**

Le casse dello Stato infatti finanziano (tramite incentivi, detrazioni fiscali e oneri deducibili) la crescita di questo “sistema sanitario privato” a scapito del buon funzionamento del SSN. Per cui non solo si sottraggono risorse preziose al principale pilastro a reale tutela della salute di tutti i cittadini, il SSN; ma le fasce di popolazione più avvantaggiate dal punto di vista socioeconomico e da quello di salute che accedono a questo nuovo “pilastro” sanitario, grazie ai privilegi fiscali scaricano parte dei costi su chi non può accedervi e non ne usufruisce, pur versando in condizioni di salute in media peggiori. Inoltre, al contrario di quanto la legge istitutiva intendeva evitare, più che integrare l'offerta del SSN verso bisogni di salute dei cittadini, **questo “sistema sanitario privato” tende a sostituirvisi erogando, duplicandole, prestazioni nella maggior parte dei casi già disponibili.**

Ma i fondi sanitari, casse mutue, previdenze sanitarie garantite dai datori di lavoro e assicurazioni sanitarie commerciali peggiorano la sostenibilità del SSN anche per altri motivi. Il primo riguarda

l'(in)efficienza: gestire milioni di transazioni connesse a questo sistema sanitario privato è molto dispendioso per i professionisti sanitari e le amministrazioni pubbliche, che devono sacrificare parte delle proprie risorse, anche di tempo, per negoziare, stipulare e rinnovare i contratti, documentare le prestazioni eseguite, tenere conto dei diversi regolamenti, eseguire i controlli delle centinaia di fondi che costituiscono questo sistema sanitario privato. Un'ulteriore e più subdola minaccia riguarda il modo con cui i cittadini si relazionano con la propria salute e con le prestazioni sanitarie. Tali sistemi sanitari privati, per sopravvivere, hanno bisogno di vendere il maggior numero possibile di prestazioni. Per garantire la propria sopravvivenza e sviluppo, inducono i cittadini a consumare un numero di prestazioni che permetta loro di avere ricavi sufficienti. C'è però spesso molta differenza tra il numero di prestazioni di cui necessitano tali sistemi sanitari privati per sopravvivere e svilupparsi e ciò di cui i cittadini hanno davvero bisogno per una buona salute. Questi sistemi sanitari privati **finiscono così per aumentare il bisogno dei cittadini di consumare prestazioni anche non necessarie per la salute (quando non dannose), ma fondamentali per il mantenimento degli utili.** All'aumento dell'offerta di prestazioni anche non necessarie fa così seguito un aumento della domanda.

Questo “secondo pilastro” è caldeggiato con l'intento dichiarato di ridurre la spesa sanitaria pubblica. Ma si può invece osservare che i paesi dotati di “sistemi assicurativi” (anche non profit, di tipo mutualistico) molto sviluppati, pur non avendo affatto migliori esiti di salute, hanno sia la spesa sanitaria totale, sia quella pubblica in media maggiori rispetto ai paesi in cui la presenza di fondi sanitari e assicurazioni commerciali è tuttora inferiore, come accade nei paesi con un SSN. Per l'aumento di transazioni amministrative improduttive e l'induzione di consumi sanitari anche futili, dove è più forte la componente privata del sistema sanitario **la spesa sanitaria totale è maggiore** (sia in termini percentuali sul PIL che come spesa totale). Ma è **maggiore anche la spesa sanitaria pubblica**, in netto contrasto con l'obiettivo dichiarato di ridurla, ed è **persino maggiore la spesa privata complessiva** (se non si considera solo quella pagata in modo diretto dai cittadini, ma le si somma la spesa privata intermediata da fondi sanitari e assicurazioni). Non si dimentichi, infine, che il SSN italiano è nato anche perché le mutue erano andate in fallimento e sono state liquidate.

In considerazione della minaccia rappresentata per il SSN da tale sanità sedicente “integrativa”, la Rete Sostenibilità e Salute chiede agli enti pubblici, ai sindacati, ai cittadini, ai partiti politici di invertire la rotta, prima che l'attuale politica finanziaria e sanitaria determini la completa insostenibilità per il SSN e che molti cittadini siano esposti a un eccesso di prestazioni inutili e persino iatrogene, mentre tanti altri si trovino nell'impossibilità di potersi curare. Pur riconoscendo i benefici che potrebbero derivare da sistemi sanitari privati che si limitassero a offrire, a chi è libero di associarsi, prestazioni di efficacia provata e solo integrative all'attuale offerta del SSN, la Rete Sostenibilità e Salute chiede che cessino i privilegi fiscali destinati ai fondi sanitari, che alcuni vorrebbero estendere anche alle assicurazioni. Le risorse derivanti dalla cessazione di tali privilegi fiscali sarebbero meglio destinate al potenziamento degli aspetti lamentati dai cittadini come inefficienze del SSN, a partire dalla riduzione delle liste di attesa per le prestazioni di efficacia provata, e dall'erogazione di assistenza domiciliare e cure odontoiatriche.

Rete Sostenibilità e Salute, Bologna, 28 Ottobre 2017

*Una versione più estesa e dettagliata di questo documento si può scaricare da:
<http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2972007.pdf>*

3. I rappresentanti di farmaci influenzano le prescrizioni dei medici?

Fickweiler F, Fickweiler W, Urbach E. *Interactions between physicians and the pharmaceutical industry generally and sales representatives specifically and their association with physicians' attitudes and prescribing habits: a systematic review*. BMJ Open 2017;7:doi: 10.1136/bmjopen-2017-016408

Avvertenza: non si tratta di una traduzione in senso stretto, è una relazione sintetica e a tratti commentata della revisione sistematica di cui sopra.

La più recente revisione sistematica sulla relazione tra industria farmaceutica e medici arriva a conclusioni già note. D'altra parte il compito di una revisione sistematica è perlopiù fare il punto della situazione. Le conclusioni sono appunto le seguenti: la relazione tra medici e industria farmaceutica in generale e più in particolare tra medici e rappresentanti del farmaco (da noi noti anche come 'informatori' scientifici del farmaco, forse a sottendere la natura ambigua del mestiere) influenza i comportamenti prescrittivi dei medici e probabilmente contribuisce alla prescrizione 'irrazionale' (al di là delle evidenze scientifiche) dei farmaci di marca (la marca della ditta che ti ha fatto il regalo).

Partiamo da qui, un dato su tutti, una regola semplice, segui il denaro: nel 2012 l'industria farmaceutica ha speso 89.5 miliardi di dollari nelle interazioni tra medici e suoi rappresentanti. Non servisse a niente, li investirebbe in modo diverso. Alcuni studi avevano già dimostrato che i rappresentanti influenzano i comportamenti prescrittivi. Tuttavia le evidenze in questo campo al momento erano, secondo gli autori, ancora frammentarie e contraddittorie. Ecco perché la revisione sistematica. Revisione fatta con i sacri crismi, cioè utilizzando le raccomandazioni Cochrane per le revisioni sistematiche e la metodologia GRADE per valutare la qualità delle evidenze (vedi tabella allegata). Come dire: adesso vediamo cosa trovate da ridire.

Sono stati scandagliati i principali database elettronici come PubMed, Embase, Cochrane Library e Google Scholar dal Gennaio 1992 (per ciò che viene prima del '92 vi è una precedente revisione) all'Agosto 2016. È stata anche analizzata la cosiddetta letteratura grigia: da wikipedia, "*Informazione prodotta a livello governativo, accademico o industriale (in formato elettronico e cartaceo, non controllata dall'editoria commerciale), cioè da organismi o enti produttori la cui attività principale non sia quella editoriale.*". Sono stati esclusi gli studi qualitativi, ecologici, econometrici, gli editoriali, le lettere all'editore, gli studi riguardanti altre categorie (infermieri e studenti di medicina) gli studi con campioni troppo piccoli, quelli che valutavano le influenze indirette e i fondi per la ricerca. Per il resto sono stati inclusi disegni di studio molto eterogenei dal punto di vista metodologico, compresi studi osservazionali. Ciò è riportato tra i difetti e le possibili limitazioni della revisione stessa. Alla fine, dopo aver preso in considerazione ben 2170 documenti, sono stati considerati eleggibili 79 studi di cui solo 49 inclusi nella sintesi qualitativa. La maggior parte, 27, vengono dagli USA, 1 dal Canada, 3 dalla Germania, 1 dalla Francia, ma segnalerei tra gli altri, in ordine alfabetico, Arabia Saudita, Bangladesh, Egitto, Etiopia India, Iran, Libia e Pakistan. Come si può notare, su 79 studi non c'è neanche uno studio che venga dall'Italia (nogràzie, vergogna! sia detto per inciso). Ma veniamo ai risultati.

Interazioni tra medici e rappresentanti

Gli autori hanno trovato che le interazioni con i rappresentanti sono la regola nelle vite dei medici di tutto il mondo. La frequenza delle interazioni e i tipi di regali offerti e accettati dipende dalla struttura pubblica o privata e dalla posizione gerarchica del medico. I giovani specializzandi, per esempio, ricevono il doppio di campioni gratuiti rispetto a quelli più anziani. A loro volta medici curanti e specialisti hanno più interazioni e ricevono più campioni e più materiale promozionale degli specializzandi. Chi lavora nel privato riceve più regali di chi lavora nel pubblico. I regali più comuni sono: campioni di farmaci, materiale promozionale, inviti a cena, inviti ad eventi di Educazione Medica Continua sponsorizzata, riviste scientifiche e pranzi gratis.

Cosa pensano i medici delle interazioni con i rappresentanti

I medici in genere hanno un atteggiamento favorevole verso i rappresentanti e li percepiscono come un'importante fonte di educazione e finanziamento, anche se alcuni studi mettono in evidenza un certo scetticismo riguardo a qualità dell'insegnamento ed educazione. Iscrizioni a conferenze, pranzi a scopo informativo, sponsorizzazioni di journal club dipartimentali, modelli anatomici e campioni di farmaci sono considerati regali appropriati.

La maggior parte dei medici considera le informazioni fornite dai rappresentanti, quelle provenienti dalle conferenze sponsorizzate, nonché l'ECM sponsorizzata, come strumenti importanti per accrescere le proprie conoscenze. La maggior parte degli studi ha trovato che i medici non credono affatto che le interazioni con i rappresentanti impattino sui propri comportamenti prescrittivi. In modo contro-intuitivo, oltretutto, più regali si ricevono più si pensa che non influenzino le abitudini prescrittive. Però ciascuno pensa che i colleghi siano molto più suscettibili alle strategie di marketing. Loro sì, i colleghi, loro sì che sono suscettibili alle lusinghe del marketing, noi invece no. Chi ha maggiore consapevolezza dell'influenza che hanno queste interazioni, in genere cerca di avere meno interazioni con i rappresentanti.

Campioni di farmaci. La maggior parte dei medici che accettano campioni gratuiti di farmaci ha un atteggiamento favorevole nei confronti dei rappresentanti. Peraltro accettare campioni conduce ad una maggior prescrizione di farmaci di marca rispetto ai generici/equivalenti.

Conferenze tenute da rappresentanti dell'industria farmaceutica. Inducono negli astanti la prescrizione di un maggior numero di farmaci della compagnia senza che vi siano maggiori evidenze a supporto della superiorità di tali farmaci.

Onorari e fondi di ricerca. I medici che vengono pagati per parlare a simposi sponsorizzati o per svolgere ricerche sponsorizzate, prescrivono più spesso i farmaci della ditta che li ha sponsorizzati.

Viaggi per congressi. I viaggi sponsorizzati hanno un impatto quantificabile sui partecipanti. Si è osservato un aumento di ben tre volte nella prescrizione di farmaci prodotti dalla ditta che aveva pagato l'intero soggiorno. Messi di fronte alle evidenze, peraltro, i partecipanti hanno continuato a negare qualsiasi impatto nelle loro abitudini prescrittive.

Educazione continua sponsorizzata. Chi partecipa a ECM sponsorizzata ha una maggior attitudine a prescrivere farmaci di marca. Chi rifiuta l'ECM sponsorizzata prescrive più generici e farmaci di costo minore (a parità di evidenze di efficacia).

Discussione

La relazione medico-paziente è una relazione che si basa sulla fiducia. Di conseguenza qualsiasi attività che possa alterare questa relazione fiduciaria non è accettabile. Le interazioni tra medici e industria farmaceutica e suoi rappresentanti possono mettere a rischio questa fiducia. Quella tra medici e industria farmaceutica è una relazione che inizia presto nella carriera del medico. Già da tirocinanti i medici sono esposti al marketing e alle tecniche promozionali dell'industria farmaceutica e questa esposizione precoce influenzerà i futuri comportamenti prescrittivi. Nel senso di favorire comportamenti prescrittivi irrazionali, favorendo la prescrizione di farmaci di marca (non superiori in efficacia) rispetto alla prescrizione dei meno costosi equivalenti. E contribuendo alla fine ad aumentare i costi sanitari.

Ne deriva la necessità di istituire ed implementare politiche stringenti atte a limitare le relazioni tra medici e industria farmaceutica e suoi rappresentanti. Così come servono programmi educativi per aumentare tra i medici la consapevolezza di questo problema. Esistono peraltro evidenze che politiche e programmi educativi orientati in tal senso risultano efficaci. Sono necessari ulteriori studi tanto sulla relazione medici-industria farmaceutica quanto sui benefici di programmi educativi.

*Sintesi a cura di Vittorio Fontana
Geriatra – Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (Milano)
Conflitti di interesse : nessuno*

Tabella. Impatto dell'interazione tra medici e industria farmaceutica

	Atteggiamenti	Comportamenti prescrittivi	Conoscenze	Richieste da prontuario	Qualità delle evidenze (GRADE)
Regali	Ricevere un alto numero di regali è associato alla credenza che i rappresentanti non hanno impatto sui comportamenti prescrittivi				Moderata
Campioni di farmaci	Atteggiamento positivo nei confronti dell'industria farmaceutica e dei suoi rappresentanti	Maggior numero di prescrizioni del farmaco della compagnia			Alta
Speaker dell'azienda farmaceutica		Prescrizioni irrazionali	Incapacità di identificare affermazioni false	Aumentata prescrizione del farmaco sponsorizzato	Alta
Onorari e finanziamenti per ricerche	Atteggiamento positivo nei confronti dei farmaci sponsorizzati			Aumentata prescrizione del farmaco sponsorizzato	Bassa
Viaggi per congressi	Atteggiamento positivo nei confronti dei farmaci sponsorizzati	Incremento significativo nella prescrizione del farmaco sponsorizzato		Aumentata prescrizione del farmaco sponsorizzato	Bassa
Pranzi pagati	Atteggiamento positivo nei confronti dei farmaci sponsorizzati	Incremento significativo nella prescrizione del farmaco sponsorizzato		Aumentata richiesta per il prontuario del farmaco della compagnia	Alta
ECM sponsorizzata	Atteggiamento positivo nei confronti dei farmaci sponsorizzati	Evitare l'ECM sponsorizzata si associa con più razionali abitudini prescrittive			Moderata
Interazioni con i rappresentanti farmaceutici	Atteggiamento positivo nei confronti dei farmaci dei rappresentanti	Maggior numero di prescrizioni del farmaco dell'azienda		Aumentata prescrizione del farmaco sponsorizzato	Alta

4. Nuovi farmaci oncologici: efficacia incerta, aspettative irrealistiche, prezzi alle stelle

Fra il 1980 ed il 2010 i farmaci anti-cancro hanno aumentato l'attesa di vita di circa un anno ad un costo medio calcolato negli USA di 6.500\$ per paziente. Un anno in più sembra poco, ma è epidemiologicamente importante su grande scala, e i costi sono adeguati.(1) Nel 2004, una metanalisi condotta su 250mila pazienti con i tumori solidi più comuni (polmone, prostata, colon-retto e mammella) ha valutato che nel 90% dei pazienti la terapia farmacologica aumentava la sopravvivenza a 5 anni di meno del 2.5%, pari ad un beneficio di sopravvivenza di circa 3 mesi.(2) Qualche tempo fa Richard Sullivan, oncologo al King's College di Londra, si schierava apertamente contro le terapie 'futili' con farmaci costosi, per pazienti con cancro in fase avanzata. Non si devono indurre false speranze in questi pazienti – sosteneva – è meglio accompagnarli in un fine vita dignitoso. Sintetizzava poi con un'impetosa autocritica la 'cultura dell'eccesso': noi diagnosticiamo in eccesso, trattiamo in eccesso e promettiamo in eccesso.(3) Lo scorso anno Peter H. Wise, già consulente del Charing Cross Hospital e della Imperial College School of Medicine di Londra, poneva sul BMJ alcuni quesiti fondamentali: quanto della sopravvivenza al cancro può essere attribuita ai farmaci? quanti pazienti sono a conoscenza della limitata efficacia della terapia a fronte dei costi della stessa?(4)

Purtroppo anche i farmaci più recenti, quelli approvati da FDA fra il 2002 e il 2014, non hanno prodotto risultati migliori, nella media solo 2,1 mesi di sopravvivenza in più. Continuano ad arrivare sul mercato prodotti la cui efficacia sembra dimostrata da trial che li hanno testati su gruppi selezionati, pari a circa il 3% dei pazienti affetti da tumore, ma per il rimanente 97% è possibile ottenere gli stessi benefici, e a quali costi? Un editoriale apparso sul Lancet nel 2015 ricordava la petizione di 118 oncologi statunitensi in favore della riduzione di prezzo dei nuovi farmaci oncologici, prezzo cresciuto di 5-10 volte negli ultimi 15 anni.(5) Ricordava anche la recente inclusione nella lista dei farmaci essenziali dell'OMS ("il minimo di base per un sistema sanitario") di 16 anti-tumorali fra i quali l'imatinib per la leucemia mieloide cronica, che costa 100.000\$/anno. È chiaro che questo incoraggia l'industria a gonfiare i prezzi, con la concreta possibilità che i sistemi sanitari non saranno più in grado di garantire la fornitura ai pazienti. Analogamente, spiegava Lopes Pegna, pneumologo e bioeticista, in una nota apparsa di recente su Salute internazionale,(6) se la sopravvivenza aumenta di così poco, i costi, in particolar modo per i farmaci biologici, stanno aumentando in maniera esponenziale fino ad arrivare in alcuni casi a quasi 300mila€/anno/paziente.

E c'è il sospetto di manovre speculative, irregolarità ed abusi da parte dell'industria del farmaco, che pongono pesanti problemi etici. A causa dell'accelerazione nella messa in commercio per motivi compassionevoli, gli studi sono condotti con un numero di soggetti ridotto, con end point surrogati (la riduzione della massa tumorale o l'intervallo libero da malattia) che non sempre sono specchio fedele di un miglioramento quantitativo e qualitativo della vita residua. Nel 2010 FDA ha dichiarato che quasi la metà dei farmaci che avevano ottenuto un percorso di approvazione rapido non avevano poi confermato la loro validità.(4) Anche farmaci preannunciati come 'miracolosi' o 'rivoluzionari' e licenziati dunque come "breakthrough" ("di drammatica importanza", categoria introdotta da FDA nel 2012), si sono rivelati armi spuntate. Grandi somme di danaro sono state così sottratte alla ricerca sulla diagnosi precoce oppure ad altri settori carenti come la disabilità.

A distanza di un anno il BMJ torna sull'argomento con uno studio retrospettivo del King's College e della London School of Hygiene and Tropical Medicine di Londra, firmato da Davis e coll., che conferma quanto già sospettato.(7) Fra i farmaci oncologici approvati da EMA tra il 2009 e il 2013 (48 prodotti per 68 indicazioni), con un follow-up mediano di 5.5 anni, solo in 35 casi (51%) si è dimostrata l'efficacia vs placebo o comparatore. Per le altre 33 indicazioni (49%) i risultati rimangono incerti. Ma c'è di più: fra le 23 indicazioni per le quali è applicabile una scala di valutazione a punti, solo 11 hanno raggiunto un punteggio di significatività clinica. Per otto indicazioni si è proceduto all'approvazione in base a studi senza comparatore. Le conclusioni sono che dopo 3,3 anni dall'entrata in commercio non sembra che questi farmaci abbiano aumentato né la sopravvivenza né la qualità di vita per la maggior parte delle indicazioni approvate, e quand'anche

lo abbiano fatto il guadagno mediano si calcola attorno ai 2,7 mesi di vita in più. Nello stesso numero del BMJ appare un commento a firma di Deborah Cohen,(8) editor associato, nel quale si sottolinea che in alcuni casi EMA ha rilasciato un'approvazione rapida (fast track) a condizione che la dimostrazione di efficacia avvenisse a posteriori, nell'uso quotidiano. Dieci farmaci approvati a questa condizione non sono poi riusciti nell'intento, pur rimanendo in commercio.

Con queste premesse è difficile per un amministratore sanitario decidere se stanziare fondi per tali prodotti e nello stesso tempo resistere alle aspettative dei pazienti e alle pressioni dell'industria. Quest'ultima non esita a farsi sentire, come Bristol-Meyers Squibb, che ha sentenziato: "ci sono 200mila pazienti in 12 paesi che dovrebbero avere accesso a farmaci che non possono ottenere per questioni di rimborso assicurativo", e prosegue "EMA licenzia farmaci sicuri ed efficaci che possono migliorare e prolungare la vita" e questi devono essere rimborsati al produttore.

La già citata analisi di Davis e coll. elenca con alcuni esempi le falle metodologiche negli studi di approvazione, che EMA non è stata capace di individuare e sancire.(7) Per due farmaci si è scelto un comparatore non idoneo. Per un farmaco che non è riuscito a dimostrare superiorità rispetto alla terapia tradizionale si è cambiato a posteriori l'outcome come studio di non inferiorità. Per alcuni farmaci non si è riusciti a dimostrare con significatività statistica adeguata né aumento di sopravvivenza né di sopravvivenza libera da malattia. Nonostante queste poco brillanti premesse, i nuovi farmaci, per il solo fatto di essere stati approvati, creano in medici e pazienti aspettative irrealistiche su efficacia e sicurezza. Non si può pensare, prosegue la Cohen in accordo con Richard Sullivan, che i medici diventino distributori obbligati di questi prodotti, magari sotto la spinta dei familiari, senza che vengano spiegati con chiarezza i benefici del tutto marginali o la pericolosità degli effetti collaterali. In molti casi non sono nemmeno proposte alternative di terapia 'tradizionale', anche solo palliativa.(8)

I sistemi sanitari dei singoli paesi europei dovrebbero invece farsi carico di un'analisi costi benefici molto accurata prima di approvare i farmaci, senza atteggiamenti di 'sudditanza' verso EMA. È quanto ha saputo fare il NICE, ad esempio, non raccomandando la vinfluvina, un farmaco di seconda linea approvato per il carcinoma uroteliale metastatico, giudicato privo di sufficienti benefici. Questo però ha scatenato le ire dell'associazione pazienti con cancro alla vescica che ha chiesto a gran voce che il farmaco in questione venisse riconsiderato positivamente. In pratica succede che ben pochi si assumono la responsabilità di dire no ad un nuovo farmaco oncologico e la vinfluvina di cui sopra non è che uno dei numerosi esempi. Farmaci respinti alla registrazione sono stati in seguito riesaminati ed approvati, probabilmente per pressioni esterne, come nel caso del panitumab, seconda linea per il cancro colon-retto. NICE non lo ha raccomandato in quanto la ditta produttrice Amgen aveva negato di fornire la documentazione completa. Purtroppo altri sistemi sanitari non hanno saputo agire con la stessa fermezza.

D'altra parte bisogna fare i conti con le aspettative che sovrastimano l'efficacia della chemioterapia, se pensiamo che tre quarti dei pazienti con cancro del colon metastatizzato pensano che otterranno risultati positivi dalla terapia.(2) Le aziende produttrici premono vantando benefici esagerati nei riguardi dei loro prodotti e le nazioni che non li hanno raccomandati all'inizio si vedono accusare dai pazienti di negare un importante progresso terapeutico. Se poi li approvano e non funzionano si espongono all'accusa di aver sprecato danaro pubblico e sottoposto i pazienti ad effetti tossici a fronte di scarsi benefici. In alcuni casi si arriva ad un tira e molla di approvazione, ritiro e poi ancora approvazione e ritiro come nel caso del pomalidomide per il mieloma, la cui approvazione era stata rifiutata dal NICE in quanto nello studio registrativo era stato testato contro un comparatore giudicato inidoneo. In seguito è stato accettato ma poi derubricato dall'England's Cancer Drug Fund. Si alzava quindi la voce delle varie associazioni di pazienti interessati perché venisse presa in considerazione la sua riammissione. Dopo proteste e forti pressioni da parte dell'azienda produttrice (ammesse dallo stesso general manager) nei confronti del NICE e del NHS britannico, il farmaco è stato ripreso, complice la promessa di forti sconti. Ma pagare meno un farmaco vuol dire migliorarne l'efficacia? Nel giugno 2016 EMA aveva revocato le indicazioni del bevacizumab per carcinoma mammario metastatico asserendo che non aveva fornito i benefici promessi (riduzione della massa tumorale e ritardo di progressione), esponendo inutilmente le pazienti ai suoi effetti tossici. Ciò nonostante il farmaco rimane in uso per le altre sue indicazioni

(sempre nel carcinoma mammario) e risulta anzi tra i più richiesti anche in Gran Bretagna, pur se disapprovato dal NICE.

Così i pazienti continuano a sperare nell'efficacia miracolosa di prodotti che li deluderanno, soprattutto a causa delle falle metodologiche negli studi di approvazione. Le aziende produttrici fanno il loro gioco con guadagni enormi ed alla fine la responsabilità di tutto ciò rimane nelle mani degli organismi regolatori e dei sistemi sanitari dei singoli paesi. Sarebbe ora di rifiutarsi di pagare cifre folli per farmaci che offrono benefici così modesti.

A cura di Giovanni Peronato

1. Hawkes N. High cost of cancer treatment doesn't reflect benefits, say specialists. *BMJ* 2011;343:d6220
2. Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:549-60
3. Sullivan R. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet oncology* 2011;12:933-80
4. Wise PH. Cancer drugs, survival, and ethics. *BMJ* 2016;355:i5792
5. Paying a high price for cancer drugs. *Lancet* 2015;386:404
6. <http://www.saluteinternazionale.info/2017/01/farmaci-anticancro-sopravvivenza-e-etica/>
7. Davis C. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017;359:j4530
8. Cohen D. Cancer drugs: high price, uncertain value. *BMJ* 2017;359:j4543