



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. 60 – Giugno 2018

Sanità connection: dalle mazzette per le protesi ai regali di Big Pharma

“Soldi, viaggi, convegni, ospitate in tv, cene in ristoranti stellati, notti con escort da favola. Ma anche posti di lavoro per i figli, cravatte di Marinella, elettrodomestici per la cucina e perfino un’autoradio. Sono i “compensi extra” che alcuni dei più noti luminari della medicina del nostro Paese hanno preteso negli anni dalle case farmaceutiche in cambio dell’utilizzo dei loro prodotti. Utilità, cioè tangenti. Un film che si ripete identico a sé stesso negli anni: il chirurgo, in cambio di regalie e fiumi di denaro, decreta una determinata protesi o farmaco “infungibile” (cioè unica e necessaria per i propri interventi) e l’ospedale la acquista direttamente dal produttore, senza gara.”

Se vi interessa leggere un elenco, molto incompleto, di questi “compensi extra”, lo potete trovare sul sito <https://it.businessinsider.com/mazzette-ai-medici-per-prescrivere-protesi-o-farmaci-parenti-dei-primari-soci-di-aziende-fornitrici-perche-in-italia-puo-succedere/>, da cui è tratto l’incipit qui sopra.

Indice

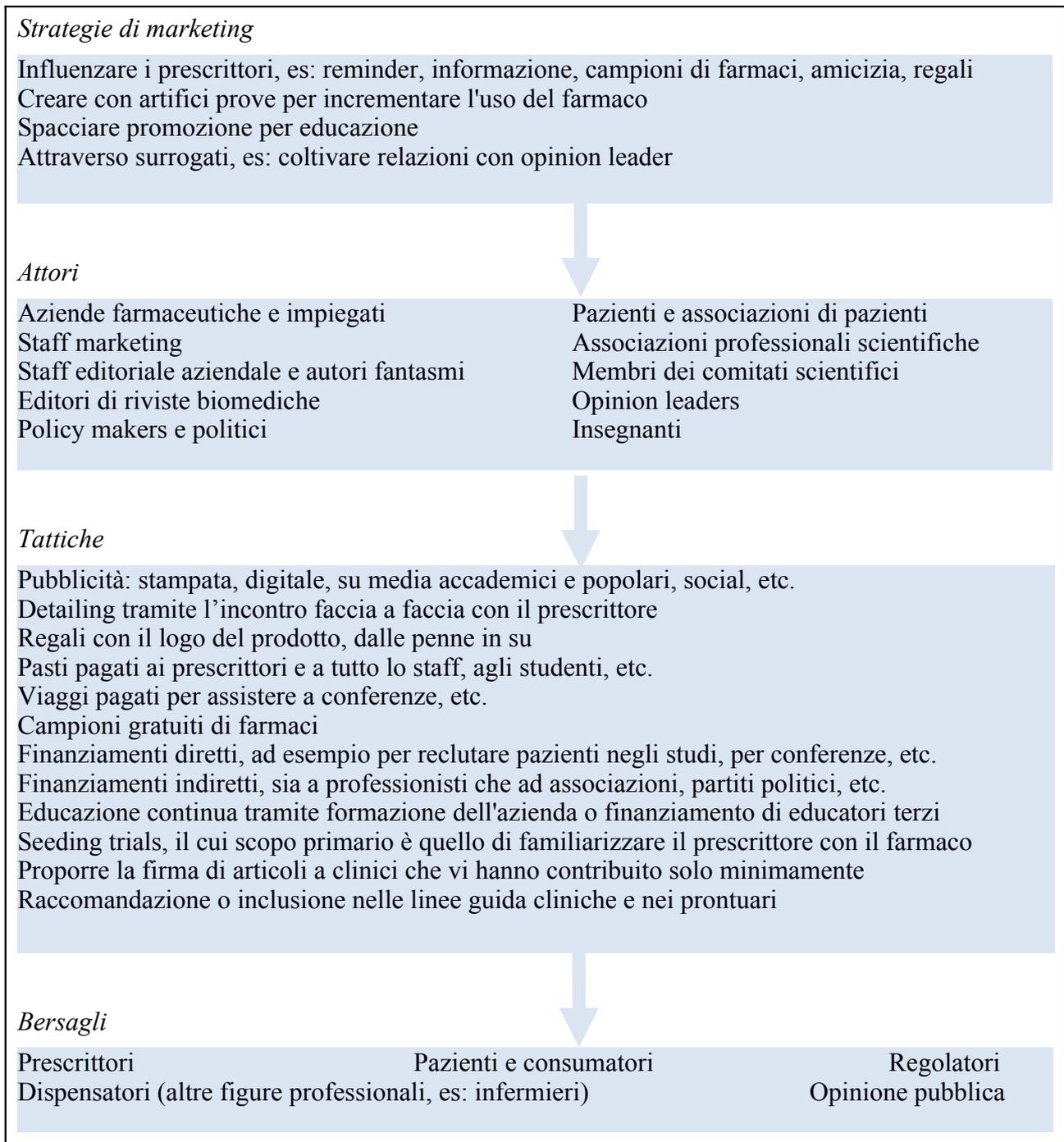
1. Modello di attività promozionali di un’azienda farmaceutica	2
2. Lo scandalo del Depakin che nessuno conosce	3
3. La prescrizione del valproato nelle donne in età fertile	7
4. Farmaci per la malattia di Alzheimer non più rimborsabili in Francia	8
5. L’aumento di dichiarazioni ambigue sui conflitti d’interesse	10
6. CocaCola: un modello di trasparenza nella collaborazione scientifica?	10
7. L’inefficacia dell’autoregolazione	11
8. Pillole di buona pratica clinica e Pillole di educazione sanitaria	1



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. Modello di attività promozionali di un'azienda farmaceutica

Parker L, Williams J, Bero L. Ethical drug marketing criteria for the 21st century. *BMJ* 2018;361:k1809



Traduzione e adattamento di Luca Iaboli

2. Lo scandalo del Depakin che nessuno conosce

Nell'autunno 2014, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) emettono una nota¹⁻² riguardante il rischio di esiti avversi della gravidanza correlato ai farmaci contenenti valproato, il principio attivo del Depakin. Da allora nelle avvertenze speciali della scheda tecnica del farmaco³ si legge: *“non deve essere utilizzato in bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza, a meno che i trattamenti alternativi siano inefficaci o non tollerati, a causa del suo elevato potenziale teratogeno e del rischio di disturbi dello sviluppo in neonati esposti in utero al valproato [...] Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento ed essere informate dei rischi associati all'uso durante la gravidanza”*. Quali sono questi rischi? I bambini esposti al valproato in utero sono ad alto rischio di gravi disordini dello sviluppo (che si verificano in circa il 30-40% dei casi) e/o di malformazioni congenite (in circa il 10% dei casi).

Il valproato

Autorizzato al commercio dal 1969 in Francia e nel 1978 in USA, è probabilmente l'antiepilettico più prescritto al mondo e si stima che oltre un milione di persone lo usino ogni giorno. È indicato nel trattamento delle epilessie generali e parziali, nel trattamento di episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato, ed è frequentemente usato off-label nella profilassi dell'emivernia. Il problema degli antiepilettici in gravidanza è quello di pesare attentamente i rischi e i benefici del trattamento: da un lato una crisi epilettica è rischiosa per il feto, dall'altro è aumentato il rischio di malformazioni nelle donne che assumono in gravidanza un qualsiasi antiepilettico (intorno al 6%, circa il doppio del rischio di base). Ma dal 2014 l'EMA ha chiarito che il rapporto beneficio-rischio dell'acido valproico è il peggiore rispetto agli altri antiepilettici.

Lo scandalo che nessuno conosce

L'aspetto che nessuno conosce della storia del valproato riguarda il ritardo sia delle agenzie regolatorie preposte al controllo, sia della Sanofi, titolare dell'autorizzazione alla commercializzazione. L'allerta è infatti stata lanciata dalle associazioni fondate dai genitori delle vittime che hanno combattuto per gettare luce sullo scandalo. Il merito maggiore è di Marine Martin, 46 anni oggi e dall'età di 6 anni in trattamento con Depakin per epilessia. Nel 1998, prima della prima gravidanza, chiede al suo neurologo, al suo medico di famiglia e alla sua ginecologa se il trattamento può causare problemi. Tutte le dicono di no, tranne che poteva esserci un rischio dell'1% di spina bifida. Marine Martin continua ad assumere acido valproico durante la gravidanza e Salomé nasce senza spina bifida. Nel 2002 nasce Nathan, il secondo figlio, che sin dai primi mesi presenta un ritardo dello sviluppo. È quasi per caso che la signora Martin anni dopo, in un assolato pomeriggio del 2009, navigando su internet e cercando “farmaci pericolosi per la gravidanza” incaspa sul sito del Centro di Riferimento Agenti Teratogeni⁴, e scopre che nella lista dei farmaci causa di teratogenicità ci sono in ordine di importanza l'isotretinoina e l'acido valproico. Di lì un link la conduce al sito dell'associazione delle vittime degli antiepilettici⁵. Nessuno le aveva detto nulla, non era stata informata, la colpa non era sua, ma del farmaco. È da quel giorno che la signora Martin decide di battersi perché un disastro sanitario di questo genere non si ripeta. Nel 2011 raduna intorno a sé altri genitori di vittime del valproato in un'associazione, l'APESAC⁶ e insieme a loro intenta una causa collettiva contro la Sanofi, che sta ancora proseguendo, per mostrare che i dati c'erano ed erano chiari: i primi dati che riguardano la teratogenicità del valproato risalgono agli anni '80, 934 sono le pubblicazioni su gravidanza e acido valproico pubblicate su Medline, con studi che sin dal 2001 mostrano una maggiore incidenza di ritardo dello sviluppo cognitivo e motorio nei figli delle donne che hanno assunto valproato in gravidanza (Tabella 1⁷).

In Francia la storia di Marine Martin ha fatto scorrere fiumi di inchiostro⁸, ha provocato inchieste parlamentari e ha condotto alla creazione di un fondo di indennizzo destinato alle vittime del Depakin votato all'unanimità dal parlamento francese il 15 novembre 2016. Si tratta di un fondo di risarcimento di 10 milioni di € per il primo anno, garantito dallo stato e che dovrebbe essere rimborsato da Sanofi, con cui lo stato francese vuole porre rimedio ai danni ed assumersi le sue responsabilità nel ritardo dell'allerta.

E in Italia?

In Italia se ne è parlato molto poco⁹ e sono ancora meno coloro che conoscono la storia nei dettagli che chi vuole approfondire può trovare in questo libro¹⁰. La stima delle vittime del Depakin per la Francia e l'Inghilterra è nell'ordine delle migliaia, eppure, secondo i dati di alcune indagini che si sono svolte tra il 2015 e il 2017, tra le donne in età fertile che assumono il valproato non è a conoscenza dei rischi del farmaco per il feto rispettivamente il 28% delle donne inglesi,¹¹ il 41% delle tedesche¹² e il 59% delle croate.¹³ In Italia nel 2016 l'AIFA e la Sanofi hanno prodotto del materiale da distribuire agli operatori sanitari¹⁴ e alle donne¹⁵⁻¹⁷. Ma quante donne hanno ricevuto l'opuscolo informativo? Quante hanno firmato il modulo di accettazione del rischio e quanti medici ne hanno una copia conservata in cartella? Nel marzo 2018, preso atto che le donne in età fertile sono ancora troppo poco informate, l'EMA ha emesso una seconda nota¹⁸ che rinforza le misure per evitare l'esposizione al valproato in gravidanza¹⁹. Oggi più che mai è necessario garantire che tutte le pazienti di sesso femminile in Italia in trattamento con specialità contenenti valproato (Tabella 2) siano informate e abbiano compreso chiaramente:

- i rischi associati all'uso del valproato in gravidanza;
- la necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace;
- la necessità di una consulenza immediata in caso di pianificazione di una gravidanza o in caso di gravidanza.

Luca Iaboli

1. EMA. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. 10/10/2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175208.pdf
2. Nota Informativa Importante sui farmaci contenenti valproato (5/12/2014): http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Valproato.pdf
3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto dal 5/12/2014: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Annesso1_Valproato.pdf
4. CRAT – Centre de référence sur les agents tératogènes. <http://lecrat.fr>
5. OACS - Organisation for Anti-Convulsant Syndrome. <https://www.oacscharity.org>
6. APESAC : Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant. <https://www.apesac.org/>
7. Fundacio Institut Catala de Farmacologia. Depakine, l'escàndol. No podia callar. *Bulletí Groc* 2018;31,1
8. *Articoli pubblicati su Le Figaro da Anne Jouan:*
 - A) 20/05/2015: Un antiépileptique dans la tourmente <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/05/20/23753-antiepileptique-dans-tourmente>
 - B) 09/06/2015: Dépakine: un scandale à retardement <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/09/23820-depakine-scandale-retardement>
 - C) 17/06/2015: Dépakine: 425 cas de malformations à la naissance auraient pu être évités <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/17/23854-depakine-425-cas-malformations-naissance-auraient-pu-etre-evites>
 - D) 06/07/2015: Depakine: Marisol Touraine diligente une enquête Igas <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/07/06/23921-depakine-marisol-touraine-diligente-enquete-igas?position=2&keyword=d%C3%A9pakine>
 - E) 22/09/2015: Les timides mises en garde de l'industrie et des autorités sur les risques de la Dépakine <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/09/22/24139-timides-mises-garde-lindustrie-autorites-sur-risques-depakine>

- F) 23/09/2015: Une expertise judiciaire met en cause le valproate <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/09/23/24141-expertise-judiciaire-met-cause-valproate>
- G) 14/01/2016: Dépakine: l'enquête pénale avance <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/01/14/24492-depakine-lenquete-penale-avance>
- H) 01/02/2016: Dépakine: le scandale continue <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/02/01/24557-depakine-scandale-continue> I) 23/02/2016: Dépakine: l'État veut un fonds d'indemnisation pour les victimes <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/02/23/24659-depakine-letat-veut-fonds-dindemnisation-pour-victimes>

9. Suozzi R. Depakin, un “deformante” travestito da farmaco. CONTROPIANO 5 settembre 2016

<http://contropiano.org/contropianoorg/aerosol/2016/09/05/depakin-un-deformante-travestito-farmaco-083100>

10. Marine Martin, Clotilde Cadu. Dépakin, le scandale. Edizione Robert Laffont, 2017

11. <https://www.epilepsy.org.uk/news/news/almost-one-fifth-women-taking-sodium-valproate-epilepsy-still-not-aware-risks-pregnancy>

12. Dierking C et al. Pregnancy-related knowledge of women with epilepsy - An internet-based survey in German-speaking countries. *Epilepsy Behav* 2018;79:17-22

13. Friedrich L et al. Women with epilepsy in childbearing age: Pregnancy-related knowledge, information sources, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2018;80:122-128

14. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/guida_operatori_san_valproato.pdf

15. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Opuscolo_informativo_pazienti_valproato.pdf

16. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Modulo_Acc_Rischi_valproato.pdf

17. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Card_valproato.pdf

18. EMA. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. 23/3/2018

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_2017_31/Position_provided_by_CMDh/WC500246350.pdf

19. Angus-Leppan H, Liu R. "Weighing the risks of valproate in women who could become pregnant. *BMJ* 2018;361:k1596

Tabella 1. Da quando sono noti i gravi effetti del valproato sul ritardo di sviluppo?⁷

Alla fine degli anni ottanta sono stati descritti una serie di casi di ritardo dello sviluppo nei bambini di madri trattate con acido valproico durante la gravidanza.

1987 In uno studio pubblicato come capitolo di un libro, vi è descritta un'incidenza maggiore di alterazioni cognitive in bambini di madri che avevano assunto valproato rispetto ad altri anti-epilettici

1999 In uno studio si osserva un rischio di problemi di sviluppo neurologico 10 volte superiore nei bambini di donne che avevano assunto in gravidanza valproato, rispetto ad altri anti-epilettici

2000 In una serie consecutiva di bambini con sindrome anticonvulsiva fetale e ritardo dello sviluppo, l'81% era stata esposta a valproato (il 60% in monoterapia), e solo il 7% a carbamazepina

2001 Tra 594 figli di madri epilettiche seguiti in un centro del Regno Unito, il 30% dei bambini esposti a valproato durante la gravidanza necessitano di sussidi educativi speciali, rispetto al 3,2% tra gli esposti a carbamazepina e al 6,5% tra gli esposti ad altri antiepilettici. Secondo gli autori i rischi già noti della spina bifida e di altre deformità potevano essere solo la punta di un iceberg

2001 Il rapporto sulla sicurezza del farmaco (Periodic Safety Update report - PSUR) sul farmaco contiene casi di ritardo dello sviluppo e autismo nei bambini esposti nell'utero materno

2009 Tra 309 figli di madri esposte a farmaci antiepilettici (studio NEAD), in cui si aggiustano i risultati secondo il QI della madre, i bambini esposti a valproato hanno un significativo ritardo dello sviluppo cognitivo all'età di tre anni (10 punti in meno di QI), così come una prevalenza significativamente più alta di QI sotto gli 80 rispetto agli esposti ad altri antiepilettici

2010 in 198 bambini di donne con l'epilessia, quelli esposti a valproato mostrano un rischio più elevato di ritardo dello sviluppo cognitivo

2011 Dai dati di un registro del Regno Unito, tra 210 bambini di madri epilettiche si osserva un ritardo di sviluppo nel 40% degli esposti a valproato, nel 20% tra gli esposti a carbamazepina e nel 3% tra gli esposti a lamotrigina, rispetto al 4,5% dei non esposti

2011 Altri studi indicano che i figli delle madri esposte a valproato durante la gravidanza hanno più probabilità di ricevere una diagnosi di ADHD

2013 Una nuova valutazione dei bambini dello studio NEAD, all'età di sei anni, conferma che l'esposizione prenatale al valproato riduce le capacità cognitive in vari domini cognitivi, soprattutto il linguaggio e la memoria, e che l'effetto è correlato alla dose. Inoltre, si osserva una forte correlazione tra il QI del figlio e quello della madre per tutti i farmaci, ad eccezione del valproato

Le difficoltà del linguaggio e l'autismo sono noti dal 2000

2001 il rapporto PSUR sul valproato già descrive casi di autismo

2004 In uno studio multicentrico nel Regno Unito, il 48% dei bambini nati da madri esposte a valproato in gravidanza, rispetto al 23% dei figli di madri esposte a carbamazepina, necessita di sussidi didattici speciali. Inoltre, gli esposti a valproato, hanno mostrato notevoli difficoltà del linguaggio

2004 In uno studio prospettico finlandese si osserva una riduzione notevole del quoziente intellettivo verbale nei figli delle madri esposte a valproato durante la gravidanza, in media di 14 punti in meno rispetto alle esposte a carbamazepina

2005 In un follow-up di 20 anni di 260 bambini di madri che avevano assunto farmaci antiepilettici, il valproato è stato associato con più frequenza ad autismo. L'8,9% ha una diagnosi di disturbo autistico o sindrome di Aspergers

2011 In uno studio condotto in Australia, si sono registrate frequenze elevate (dal 16% al 40%) di QI molto basso (< 70) o al limite del normale (70-79) negli esposti a valproato durante il periodo di gestazione. Il valproato mostra effetti particolarmente marcati nei domini della comprensione verbale, della memoria procedurale e della velocità di elaborazione delle informazioni

2013 Un studio mostra un'incidenza del 12% dei problemi di sviluppo neurologici nei bambini di madri esposte a valproato in monoterapia (e del 15% in politerapia), rispetto al 1,9% delle madri che hanno assunto altri farmaci antiepilettici. La diagnosi più comune è il disordine di spettro autistico, spesso accompagnato da aprassia

2013 In uno studio prospettico basato sulla popolazione Danese, su più di 655.000 nati tra il 1996 e il 2006, di cui 5.437 con disturbo dello spettro autistico (2.067 con diagnosi di autismo), i 508 figli di madri esposte a valproato durante la gravidanza hanno una prevalenza di disturbo dello spettro autistico del 4,4% e di autismo di 2,5%, equivalente a 5,2 volte il rischio nei non-esposti

2015 Un studio mostra che i bambini con esposizione prenatale a dosi superiori a 800 mg al giorno di valproato hanno un QI 9,7 punti più basso dei non esposti, e otto volte più esigenze di speciale supporto educativo. I bambini esposti a meno di 800 mg al giorno non mostrano un QI inferiore, ma hanno difficoltà del linguaggio e sei volte più bisogno di supporto educativo speciale

2017 Una revisione sistematica che include 29 studi di coorte e 5.100 bambini, conclude che il valproato, da solo o in associazione con altri farmaci, è quello che ha il più alto rischio di ritardo cognitivo, autismo e ritardo psicomotorio

Tabella 2. Specialità contenenti Valproato in commercio in Italia:

Depamide, Depakin Chrono, Depakin (Sanofi SpA);
Acido valproico e sodio valproato EG (EG SpA);
Acido Valproico Sandoz (Sandoz SpA);
Acido Valproico e Sodio Valproato Ratiopharm (Ratiopharm GmbH);
Sodio Valproato Zentiva (Zentiva Italia Srl);
Depamag (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA).

3. La prescrizione del valproato nelle donne in età fertile: proibire o scegliere?

Maddalena ha 23 anni, a 6 anni ha presentato alcuni episodi di perdita di coscienza, è stata a lungo studiata fino alla diagnosi di epilessia generalizzata e trattata con efficacia con vari farmaci anticomiziali. Ormai adulta, assume valproato con dosaggio plasmatico in range ed è in trattamento contraccettivo orale. Si discute l'opportunità di modifica del trattamento antiepilettico in atto, di cui vengono illustrate le caratteristiche rispetto a rischio di fetopatia e disturbi dello sviluppo in un'ipotetica gravidanza, e si pone in atto un graduale passaggio ad altro farmaco che comporta un minor rischio di sofferenza fetale nel caso in cui la copertura contraccettiva dovesse essere inefficace oppure vi fossero dimenticanze nell'assunzione. Per un anno la nuova terapia è efficace, ovvero non vi sono crisi, e ottimamente tollerata. Maddalena ha una vita intensa di studio, lavoro, impegni sociali e serate con gli amici. Una notte durante una festa, assume alcool e va a dormire molto dopo il suo orario abituale; l'indomani sperimenta una crisi convulsiva generalizzata al risveglio. Viene portata al Pronto Soccorso dove i medici interpretano la crisi come evidenza di scarsa copertura farmacologica e reintroducono valproato. Solo dopo molti mesi Maddalena ritorna nell'ambulatorio neurologico e le viene nuovamente proposto di ridurre gradualmente il valproato potenziando l'altro antiepilettico e facendo molta attenzione allo stile di vita, specie evitando l'assunzione di alcool e mantenendo un regolare ritmo sonno/veglia. Ma la giovane paziente è demotivata rispetto al cambiamento e preferisce mantenere i due farmaci: adesso che ha due antiepilettici si sente più sicura, e poi assume il contraccettivo orale.

Alcuni scenari sono ipotizzabili per il futuro di Maddalena:

- contatto regolare col neurologo e dopo alcuni anni, quando decide di sospendere il valproato per poter avere un bambino, graduale riduzione e sospensione mantenendo ed eventualmente potenziando l'altro farmaco;
- regime "fai da te" che conduce a tentativi autonomi di riduzione della terapia con controllo insoddisfacente delle crisi;
- casuale dimenticanza dell'assunzione del contraccettivo orale e manifestazione di grande angoscia rispetto ad una gravidanza indesiderata con rischio di fetopatia da valproato per cui si chiede l'aiuto del neurologo ancora prima che vi sia una conferma del concepimento;
- gravidanza indesiderata, ma sottovalutazione del rischio di sofferenza fetale da valproato e ricorso tardivo al neurologo dopo molte settimane di gravidanza.

Solo lo scenario 1 è auspicabile, naturalmente, ma richiede da parte della paziente una grande consapevolezza non sempre sviluppata in un soggetto giovane che vive la malattia come una vessazione e può sottrarsi alla disciplina che richiede.

Quali sono le responsabilità dei prescrittori rispetto al rischio di malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo da valproato che è noto essere maggiore rispetto agli altri antiepilettici nei nati da madri che lo assumevano in gravidanza? L'articolo di Angus-Leppan e Liu comparso sul BMJ del 18 aprile 2018 "*Weighing the risks of valproate in women who could become pregnant*" (BMJ 2018;361:k1596) analizza la gamma di posizioni espresse da vari organismi in vari paesi rispetto alla prescrizione di valproato in donne in età fertile e ne analizza i pro e i contro. Dalla restrizione maggiore con esclusione assoluta di tale trattamento in donne che possano diventare gravide, a considerare il valproato in queste pazienti solo in assenza di alternative, ovvero nel caso in cui privarle di tale opportunità terapeutica sia un danno documentabile per loro ed un danno potenziale per il feto - connesso alle crisi non controllate - maggiore del rischio di fetopatia, all'informazione puntuale delle pazienti in modo da consentire loro di scegliere con consapevolezza del rischio. Nel caso di Maddalena vi sono stati comportamenti contrastanti fra medici e la ripetuta informazione da parte del neurologo non è bastata a convincere una paziente giovane che potrebbe aver sottovalutato il rischio. Sul versante decisionale il comportamento difforme fra medici è la pietra tombale della migliore pratica clinica e quindi un comportamento restrittivo uniforme e obbligato per i medici rappresenta il passo normativo fondamentale. L'obbligo può essere la proibizione di prescrivere valproato a donne in età fertile temperato dall'eccezione in presenza di dimostrata inefficacia di altri trattamenti in modo da non privare una paziente di un vantaggio dimostrato rispetto ad un danno

ipotetico del feto.

Nonostante la diffusione di materiale informativo per le pazienti ed i sanitari da parte di Sanofi, Zentiva, Teva, Alfasigma, Sandoz, EG, concordato con AIFA e distribuito nel maggio 2016, l'introduzione del pittogramma sulla confezione esterna del farmaco come specifica avvertenza (GU 27 maggio 2017) e il monitoraggio addizionale del farmaco (nota informativa AIFA maggio 2016), come mai il dibattito su questo tema è così limitato in Italia? Come si può ritenere che un opuscolo informativo ed un modulo di consenso in cui la paziente ammette la conoscenza del rischio siano una reale protezione della donna e non prevalentemente una precauzione per evitare rivendicazioni future? L'asimmetria fra la posizione del prescrittore e dell'autorità che provvede agli aspetti normativi da una parte e la donna che assume il farmaco dall'altra non può essere colmata con un opuscolo informativo e il comportamento del medico deve essere uniformemente restrittivo.

Mariolina Congedo, neurologo Distretto di Udine, ASUIUD

4. Farmaci per la malattia di Alzheimer non più rimborsabili in Francia

© Prescrire 5 juin 2018 <http://www.prescrire.org/fr/3/31/55116/0/NewsDetails.aspx>

“I farmaci per la malattia di Alzheimer disponibili all'inizio del 2018 hanno un'efficacia minima e transitoria. Sono poco maneggevoli a causa dei loro effetti collaterali ed espongono a numerose interazioni. Nessuno di questi farmaci ha un'efficacia dimostrata nel rallentare l'evoluzione verso la dipendenza; inoltre essi espongono ad effetti collaterali gravi, talvolta mortali. Eppure sono utilizzati per trattamenti prolungati e sono implicati in interazioni pericolose. Meglio concentrarsi sull'aiuto all'organizzazione del quotidiano, il mantenimento delle attività, l'accompagnamento e l'aiuto dell'entourage”. Questa constatazione figura sin dal 2014 nel dossier Prescrire “Per curare meglio, farmaci da evitare”, scaricato migliaia di volte dal sito www.prescrire.org.(1)

In Francia, nel mese di maggio 2018, il ministro della sanità ne ha tenuto conto ed ha deciso che a partire dal 1 agosto i seguenti farmaci non saranno più rimborsabili dal servizio sanitario pubblico: donepezil (Aricept), galantamina (Reminyl), rivastigmina (Exelon) e memantina (Ebixa).(2,3) Questo provvedimento era prevedibile. Alla fine del 2016, la Commissione della Trasparenza in seno alla Haute Autorité de Santé (HAS) aveva concluso che il loro *service medical rendu* (SMR, vedi nota) era insufficiente e perciò aveva richiesto che non fossero più rimborsabili dal sistema sanitario pubblico francese.(4,5)

Dati sempre più preoccupanti nel corso del tempo

I primi farmaci autorizzati per la terapia della malattia di Alzheimer, apparsi a metà degli anni '90, avevano suscitato grandi speranze. Ma già nel 1998, dopo l'analisi dei primi dati di valutazione clinica, la rivista *Prescrire* aveva concluso che la loro efficacia era solo sintomatica e modesta; sulla base dei dati disponibili a quel tempo, il loro profilo d'effetti indesiderati sembrava accettabile.(4) Con il passare del tempo, si sono accumulate segnalazioni riguardanti gli effetti indesiderati gravi, o addirittura mortali, mentre i dati riguardanti l'efficacia sui sintomi, la dipendenza e l'evoluzione della malattia si sono dimostrati più deludenti del previsto. C'è da considerare inoltre che questi farmaci sono implicati in numerose interazioni farmacologiche.(4) Di fronte a questo accumulo di dati negativi, nel 2012 *Prescrire* ha lanciato un appello per la protezione dei pazienti, evitando questi farmaci considerati già allora più pericolosi che utili.(6)

Una Alta Autorità per molto tempo in difetto

Nel 2008, la HAS pubblicò una prima guida di pratica clinica sulla presa in carico dei pazienti

affetti da malattia di Alzheimer, nella quale veniva dato uno spazio eccessivo ed ingiustificato ai farmaci. *Prescrire* invitò i suoi lettori a non tener conto delle raccomandazioni della HAS.(7) *Formindep*, associazione francese da sempre in prima linea nel denunciare i conflitti di interesse in sanità, si rivolse al Consiglio di Stato chiedendo il ritiro di quella guida, poiché non erano stati considerati i conflitti di interesse di coloro che l'avevano redatta. Senza aspettare la decisione del Consiglio di Stato, la stessa HAS decise nel 2011 di abrogare la propria guida.(8) Tuttavia, nella versione successiva, la HAS ha continuato a passare sotto silenzio sia l'estrema limitatezza dell'efficacia di questi farmaci, sia i loro numerosissimi e frequentissimi effetti collaterali.(9) Solo nel 2016, dopo un'ulteriore valutazione del loro rapporto rischio/beneficio da parte della Commissione della Trasparenza, la HAS ha finalmente riconosciuto che questi farmaci non hanno alcun ruolo nella presa in carico della malattia di Alzheimer ed ha perciò richiesto l'abolizione della loro rimborsabilità.(4,5) Nel mese di maggio 2018, la HAS ha pubblicato una linea-guida nella quale afferma che non c'è niente da attendersi da questi farmaci.(10)

In pratica

La malattia di Alzheimer mette a dura prova non soltanto i pazienti che subiscono l'inesorabile declino delle funzioni cognitive, ma anche il loro entourage che deve affrontare il peso sempre più crescente della perdita dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana. Attualmente, nel 2018, nessun farmaco è in grado di apportare un miglioramento durevole. Questi farmaci, non più rimborsati, possono addirittura accelerare la morte di alcuni pazienti. Perciò l'abolizione del loro rimborso è giustificata. Adesso sarebbe logico aspettarsi che siano ritirati dal mercato, anche a livello europeo. L'abolizione della rimborsabilità di questi farmaci indica chiaramente che per il sostegno dei pazienti e del loro sconcertato e sofferente entourage non ci si può più basare su un'illusoria medicalizzazione. Le cure per questi pazienti, ed il sostegno per i loro familiari, devono essere di altra natura e necessitano di mezzi di approccio umani, concreti: aiuto pratico nei compiti quotidiani, attività stimolanti per i pazienti, sostegno psicologico ai familiari, possibilità per i caregivers di alternarsi nelle cure per periodi di tempo variabili, ecc. Utilizzare le risorse economiche, finora sprecate per il rimborso di questi farmaci, per finanziare iniziative in questa direzione è il minimo che si possa fare.

Traduzione e adattamento a cura di Ermanno Pisani

Nota. SMR (service médical rendu). Lo Stato francese rimborsa i farmaci in base al SMR del farmaco, un criterio usato nella sanità pubblica per classificare le diverse molecole o i dispositivi medici in base alla loro utilità da un punto di vista terapeutico o diagnostico. Il SMR è valutato dalla Commissione della Trasparenza in seno alla HAS. La Commissione classifica i farmaci secondo tre livelli, in funzione del loro SMR: insufficiente, moderato e maggiore. Solo i farmaci con SMR "moderato" o "maggiore" possono essere rimborsabili.

1. *Prescrire* Rédaction. Bilan 2014 des médicaments à écarter: neurologie. *Rev Prescrire* 2014;34(364):142 e Bilan 2018 des médicaments à écarter: neurologie. *Rev Prescrire* 2018;38(412):142-3
2. APM. Les médicaments anti-Alzheimer bientôt déremboursés. 28 mai 2018: 1 page
3. Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale e Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique. *Journal Officiel* du 1^{er} juin 2018: 16 pages
4. *Prescrire* Rédaction. Médicaments de la maladie d'Alzheimer. *Rev Prescrire* 2016;36(398):904
5. HAS - Commission de la transparence. Avis Aricept + Ebixa + Exelon, 19 octobre 2016 e Avis Reminyl, 6 juillet 2016:17 pages
6. *Prescrire* Rédaction. Médicaments de la maladie d'Alzheimer: à éviter. *Rev Prescrire* 2012;32(340):105
7. *Prescrire* Rédaction. Maladie d'Alzheimer et autres démences: un guide HAS biaisé, des affirmations hasardeuses. *Rev Prescrire* 2009;29(304):150
8. *Prescrire* Rédaction. Guides de pratique clinique de la Haute autorité de santé: trop de conflits d'intérêts cachés. *Rev Prescrire* 2009;29(309):546
9. *Prescrire* Rédaction. Guide Maladie d'Alzheimer: gare aux malfaçons (suite). *Rev Prescrire*

5. L'aumento di dichiarazioni ambigue sui conflitti d'interesse

In un recente editoriale del BMJ,(1) Barbara Mintzes e Quinn Grundy, dell'università di Sydney, Australia, commentano un articolo del Journal of General Internal Medicine che riporta una nuova tendenza nel dichiarare i conflitti d'interesse: l'uso del termine "consulenza gratuita", sottinteso per l'industria della salute.(2) Prima del 2000, dichiarazioni di questo tipo erano una o due all'anno; tra il 2012 e il 2014 erano oltre 150 all'anno. Il termine potrebbe nascondere più che rivelare. Forse è vero che il denaro non passa di mano, ma ciò non esclude che per il consulente vi siano altri benefici. Potrebbe esserci il pagamento di un viaggio, compresa l'ospitalità. E potrebbe non trattarsi di episodi isolati. Le somme pagate per questi benefici potrebbero essere importanti. Una ditta australiana, per esempio, ha sborsato 144.000 euro per mandare 9 dermatologi a un congresso a Vancouver, Canada. E anche se cibi e bevande costano poco a persona, provate a moltiplicare per i 116.845 eventi sponsorizzati tra il 2011 e il 2015 in Australia; otterrete una cifra ragguardevole. Inoltre, l'associazione tra sponsorizzazione dell'industria e risultati favorevoli di una ricerca regge anche nel caso di finanziamenti indiretti o apparentemente triviali, come l'offrire un pranzo.

Al momento non ci sono studi sull'effetto delle "consulenze gratuite". Ma l'effetto potenziale è abbastanza chiaro, e il fatto che siano in aumento deve farci pensare. Sospettare di un editoriale scritto da un ricercatore che dichiara "consulenze gratuite" è più che lecito; il tipo e la direzione del bias potrebbero essere equivalenti a quelli di un autore che dichiara di aver ricevuto dei pagamenti. Si tratta comunque di un termine equivoco, che tende a creare confusione. Sarebbe preferibile se le riviste chiedessero maggiori dettagli sul tipo di relazione con l'industria a quelli autori che dichiarano "consulenze gratuite". Come scrivono nelle loro conclusioni Barbara Mintzes e Quinn Grundy, questo termine merita di essere gettato nel cestino dei rifiuti.

A cura di Adriano Cattaneo

1. Mintzes B, Grundy Q. The rise of ambiguous competing interest declarations. BMJ 2018;361:k1464
2. Menkes DB, Masters JD, Bröring A, Blum A. What does 'unpaid consultant' signify? A survey of euphemistic language in conflict of interest declarations. J Gen Intern Med 2018;33:139-41

6. CocaCola: un modello di trasparenza nella collaborazione scientifica?

Un articolo pubblicato su Public Health Nutrition ha cercato di valutare quanto fosse completa la lista, dichiarata come "trasparente" dalla CocaCola, dei 218 ricercatori finanziati dalla stessa.(1) Per far ciò, gli autori dell'articolo hanno considerato tutte le ricerche scientifiche i cui autori avevano dichiarato di aver ricevuto dei finanziamenti dalla CocaCola, pubblicate tra il 2008 e il 2016. Hanno così identificato 389 articoli pubblicati in 169 diverse riviste da 907 autori. Su 331 articoli in cui apparivano finanziamenti da parte della CocaCola, 128 (39%) non avevano tra gli autori uno dei 218 ricercatori della lista "trasparente", mentre 38 (17%) di questi 218 ricercatori avevano omesso di dichiarare i finanziamenti ricevuti. La lista "trasparente" della CocaCola è quindi alquanto incompleta. Infine, la maggior parte delle ricerche finanziate dalla ditta riguardavano l'attività fisica; la CocaCola si guarda bene dall'analizzare l'associazione tra dieta ed obesità, e soprattutto tra consumo di bevande zuccherate e obesità. Nonostante affermi, dopo i recenti scandali (leggere gli articoli nella lettera 36 di gennaio 2016 e 47 di aprile 2017), di voler essere trasparente, la CocaCola deve fare ancora molta strada per raggiungere questo obiettivo.

Un aspetto importante e originale dell'articolo, sottolineato dall'editoriale che lo accompagna, scritto dalla redazione della rivista al completo,(2) è che gli autori pubblicano nomi e cognomi dei

15 ricercatori maggiormente implicati nelle ricerche finanziate da CocaCola in termini di fondi ricevuti e numero di studi realizzati e pubblicati. Tutti e 15 questi ricercatori avevano dichiarato i finanziamenti e facevano parte della lista “trasparente” della ditta. Si tratta quasi sicuramente di un segnale che la Nutrition Society, la società scientifica che pubblica Public Health Nutrition, vuole dare. Non è più sufficiente dichiarare finanziamenti e conflitti d’interesse; bisogna anche smetterla di lavorare per l’industria, soprattutto se si tratta di un’industria invischiata in danni alla salute. Fare i nomi significa additare alla comunità scientifica quei ricercatori che, pur di fare carriera accademica, con i relativi benefici economici, non esitano a collaborare con il diavolo. Se questa strategia, fare i nomi, dovesse diventare comune, forse qualche ricercatore ci penserebbe due volte, prima di imbarcarsi in relazioni pericolose.

A cura di Adriano Cattaneo

1. Serôdio PM, McKee M, Stuckler D. CocaCola: a model of transparency in research partnerships? A network analysis of CocaCola’s research funding (2008–2016). Public Health Nutrition 2018;21:1594-1607
2. Tseng M, Bamoya J et al. Disclosures of Coca-Cola funding: transparent or opaque? Public Health Nutrition 2018;21:1591-93

7. L’inefficacia dell’autoregolazione

Nello stesso numero di Public Health Nutrition uno studio valuta l’efficacia di un’iniziativa di autoregolamentazione per la pubblicità di cibi e bevande in Canada.(1) Gli autori cercano di capire se questa iniziativa limita la pubblicità di prodotti non salutari sui 10 siti internet più visitati dai bambini tra i 2 e gli 11 anni d’età. Gli autori hanno misurato la frequenza dei banner e dei pop-up pubblicitari tra giugno 2015 e maggio 2016. Hanno anche raccolto e calcolato le informazioni nutrizionali, per 100 grammi, dei prodotti pubblicizzati, per categorizzarli dal punto di vista qualitativo secondo i criteri dell’ufficio regionale per le Americhe dell’OMS e dei modelli di profili nutritivi della Gran Bretagna. Hanno poi comparato la qualità nutrizionale dei prodotti di ditte che aderivano all’iniziativa di autoregolamentazione della pubblicità rispetto a quelli di ditte che non aderivano. Sono stati circa 54 milioni le pubblicità di cibi e bevande viste sui 10 siti internet nel periodo studiato. La maggior parte di queste pubblicità, il 93,4%, erano per prodotti con eccesso di grassi, sale o zucchero semplice usando i criteri OMS; il 73,8% usando i criteri britannici. Le probabilità di pubblicizzare prodotti non salutari era più che doppia per le ditte che aderivano all’iniziativa di autoregolamentazione rispetto a quelle che non aderivano. In conclusione, l’autoregolamentazione non serve a nulla, se non a migliorare l’immagine che le ditte vogliono far percepire ai consumatori. La regolamentazione deve essere imposta per legge.

Traduzione di Adriano Cattaneo

1. Potvin Kent M, Pauzé E. The effectiveness of self-regulation in limiting the advertising of unhealthy foods and beverages on children’s preferred websites in Canada. Public Health Nutrition 2018;21:1608:17

8. Pillole di buona pratica clinica e Pillole di educazione sanitaria

Regioni e ASL, per migliorare l’efficacia dell’assistenza sanitaria senza aumentarne i costi, hanno oggettivo interesse a una prescrizione appropriata di farmaci e diagnostica, e a promuovere stili di vita salutari. Tra gli strumenti che concorrono a questi obiettivi si segnalano le **Pillole di buona pratica clinica** e le **Pillole di educazione sanitaria**, edite dalla Fondazione *Allineare Sanità e Salute* www.allinearesanitaesalute.org.

Le **Pillole di buona pratica clinica** (finora 149), destinate all’aggiornamento e alla formazione dei Medici, sono schede di contenuto scientifico, *evidence based*, chiare e sintetiche, con bibliografia

nazionale (*).

7. Hanno ricevuto importanti **apprezzamenti istituzionali** e da un gran numero di **personalità scientifiche** (*).
8. Uno strumento analogo, le *Therapeutic Letters*, utilizzato nello Stato della British Columbia nel Sistema Sanitario pubblico canadese, in uno studio randomizzato controllato (*Dormuth CR et al. CMAJ 2004; 17:1057*) ha **dimostrato di modificare nella direzione desiderata i comportamenti prescrittivi dei medici** di famiglia, con costi minimi.
9. Una **valutazione formale di efficacia** condotta nell'ex-ASL di Milano, in un **progetto triennale AIFA-Regione Lombardia**, ha documentato **recuperi ingenti di risorse sanitarie** nelle tre aree terapeutiche monitorate (ipolipemizzanti, antipertensivi, IPP) rispetto alla media delle altre ASL Lombarde, e molto maggiori rispetto all'Italia.
10. Hanno **costi minimi**, a maggior ragione rispetto al possibile recupero di risorse, verificabile in tempi brevi (*).
11. Sono state **abbinate a programmi strutturati di formazione** per medici di Distretto, di Dipartimenti cure primarie e per dirigenti di Servizi Farmaceutici, come è già avvenuto nelle Regioni Piemonte, Abruzzo, Marche... (*).
12. Hanno oggi una nuova linea di **miniPillole**, con testo ridotto all'essenziale, più immagini e grafica innovativa (**vedi esempio accluso alla Newsletter**).

* la documentazione di riferimento è disponibile a richiesta.

Ecco alcuni esempi di Pillole:

Copie omaggio di buona pratica clinica: https://fondazioneallinearesanitaesalute.org/?page_id=768

Copie omaggio di educazione sanitaria: https://fondazioneallinearesanitaesalute.org/?page_id=766

I NoGrazie che si abboneranno al 2018 + archivi, come da prospetto, riceveranno in aggiunta 10 miniPillole omaggio (specificare NoGrazie).

Modalità di abbonamento 2018

- Pillole di buona pratica clinica** (BPC)
€ **10,00** (dieci/00)
abbonamento individuale on-line (in formato elettronico) ai 10 numeri del 2018
 - Pillole di educazione sanitaria** (ES)
€ **10,00** (dieci/00)
abbonamento individuale on-line (in formato elettronico) ai 10 numeri del 2018
 - Pillole di buona pratica clinica + Pillole di educazione sanitaria**
€ **18,00** (diciotto/00) anziché € 20,00
abbonamento individuale on-line (in formato elettronico) ai 10 + 10 numeri del 2018
- Abbonamento che comprende anche l'accesso agli archivi complessivi del 2017 (e precedenti annualità)
- € **15,00** (quindici/00) per sole Pillole **BPC** o **ES**,
 - € **25,00** (venticinque/00) cumulativo per Pillole **BPC + ES**

Versamento su c/c bancario Finacobank intestato a:
Centro Studi Allineare Sanità e Salute
IBAN IT14A0301503200000003475334
ABI 03015 CAB 03200 CIN A

Inviare e-mail di conferma avvenuto versamento a
info@fondazioneallinearesanitaesalute.org,
che risponderà dando corso all'ordine. Per eventuali
problemi contattare la Sig.na Ferrer.320 / 2256173

