



# NO GRAZIE

## Lettera di informazione non periodica

Esce quando può; le notizie più significative sono pubblicate anche sul sito [www.nograzie.eu](http://www.nograzie.eu) e su facebook <https://facebook.com/pages/NoGraziePagoIo/180764791950999>

### Lettera n. 96 – Ottobre 2021

#### NoGrazie: chi siamo?

Siamo un gruppo, o meglio un movimento, di individui, prevalentemente operatori sanitari, ma non solo, che operano in base a due principi:

1. Separare la salute dal mercato, evitando che gli interessi commerciali e i conflitti di interessi inquinino le politiche e le pratiche sanitarie, comprese la ricerca, la formazione e l'educazione continua.
2. Incoraggiare un'assistenza sanitaria appropriata, sostenibile, basata sull'empatia e sulle prove di efficacia; per assistenza sanitaria intendiamo tutte le pratiche di promozione, protezione e cura della salute, fornite in base ai bisogni, ai valori e alle preferenze dei cittadini.

*Segue a pag. 2*

#### Indice

<b>NoGrazie: chi siamo?</b>	1
<b>Quanto dura l'efficacia protettiva del vaccino Pfizer?</b>	2
<b>La trasparenza nelle politiche europee che riguardano la salute</b>	4
<b>Decarbonizzare la produzione di sostituti del latte materno?</b>	4
<b>Deprescrizione: un farmaco non è un diamante (non è per sempre)</b>	6
<b>Quali sono gli esiti rilevanti per il paziente e chi lo assiste nella malattia di Alzheimer?</b>	6
<b>Certificato protettivo complementare: un sistema altamente redditizio per le aziende farmaceutiche</b>	9



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.

## NoGrazie: chi siamo?

*Segue da pag. 1*

Chi non siamo? Non siamo un'associazione formalmente costituita, non abbiamo uno statuto, né un presidente o un direttivo. Non abbiamo un bilancio e operiamo su base rigorosamente volontaria. Chiunque condivida i nostri principi e le nostre azioni può aderire al movimento. Ogni aderente contribuisce alla nostra crescita in modo spontaneo e in base alle proprie competenze e possibilità. E può uscire dal gruppo quando si vuole, anche senza dare una spiegazione. Recentemente, dopo l'inizio delle vaccinazioni contro la Covid19 e, soprattutto, dopo l'introduzione del green pass, abbiamo avuto l'impressione che qualcuno ci annoveri tra i movimenti no vax e no green pass. Un paio di settimane fa, un nostro lettore ha chiesto di essere cancellato dal gruppo perché pensa che stiamo in qualche modo dando corda a questi movimenti. Prima di questo episodio, un altro lettore ci aveva chiesto di dare spazio a una notizia, rivelatasi falsa, su un'istanza di brevetto per un test diagnostico per la Covid19 risalente al 2015, a documentazione, secondo lui, del fatto che dietro la pandemia c'è un complotto. Un'altra persona ci ha chiesto consiglio e aiuto dopo essere stata sospesa dal suo albo professionale per non aver ottemperato all'obbligo di vaccinazione. Qualche mese prima, un ingegnere ci aveva inviato per conoscenza un suo video contrario all'obbligo vaccinale. Questi e altri episodi ci hanno indotto a scrivere questo editoriale mirante a fare chiarezza.

Sia chiaro: NoGrazie non è un gruppo no vax. Ai vaccini anti Covid19 applichiamo gli stessi principi che applichiamo agli altri vaccini e a qualsiasi altro farmaco e dispositivo sanitario. Analizziamo criticamente le prove scientifiche e teniamo in considerazione l'effetto dei conflitti di interessi. Per quanto ne sappiamo al momento di scrivere questo editoriale (ma siamo sempre disposti a cambiare opinione a fronte di nuove prove scientifiche), pensiamo che i vaccini anti Covid19 siano efficaci nel ridurre ricoveri, terapie intensive e decessi, concentrati soprattutto nella popolazione anziana e affetta da altre patologie. Sulla loro efficacia e sicurezza in persone giovani e sane, e sul loro ruolo nel ridurre la trasmissione del virus, permangono molti dubbi e le prove scientifiche si aggiornano continuamente. Di conseguenza, tra di noi sono diverse le opinioni sulle strategie vaccinali, anche se siamo d'accordo su alcune altre strategie di prevenzione e controllo della malattia.

Altrettanto chiaro deve essere che non facciamo parte della galassia dei movimenti contrari al green pass. Questo certificato, tra l'altro, non è un intervento sanitario, ma politico. Non esistono né probabilmente esisteranno prove di efficacia e sicurezza da analizzare criticamente. Anche su questo le nostre opinioni divergono, come divergono all'interno della popolazione. Chi tra noi è contrario al green pass, può aver partecipato alle manifestazioni che si sono svolte in queste settimane. Altri NoGrazie potrebbero, invece, essere d'accordo con l'istituzione e l'uso del green pass. Quello che è certo è che non esiste una posizione ufficiale di NoGrazie sull'argomento. Sperando di aver fatto un po' di chiarezza, invitiamo i nostri lettori a seguirci, sapendo che non ci poniamo in contrapposizione né agli uni né agli altri, per rispetto di tutte le opinioni, purché non siano dettate da interessi commerciali.

## Quanto dura l'efficacia protettiva del vaccino Pfizer?

Il Lancet ha appena pubblicato uno studio statunitense che mirava a valutare la durata dell'efficacia protettiva del vaccino anti Covid19 della Pfizer contro l'infezione e il ricovero ospedaliero, prendendo in considerazione anche l'effetto sulla variante Delta.(1) In primo luogo bisogna dire che lo studio è carico di conflitti di interessi (CdI). Sette dei 15 autori sono dipendenti di Pfizer, che ha anche finanziato l'intero studio e che trasparentemente ammette di averne approvato il disegno e di aver partecipato all'interpretazione dei risultati e alla stesura dell'articolo. Anche tutti gli altri autori dichiarano relazioni finanziarie con Pfizer (e con molte altre ditte di farmaci e vaccini). Come sappiamo, la trasparenza non elimina gli effetti avversi dei CdI. In secondo luogo, non si tratta di un trial randomizzato, ma di uno studio di coorte retrospettivo. Trattandosi di uno studio

osservazionale, non è semplice stabilire una relazione di causa/effetto tra intervento (la vaccinazione) ed esiti; vi potrebbero essere anche dei bias relativi al contesto in cui lo studio si è svolto (vedi prossimo paragrafo).

Tra gli aspetti positivi vi è la numerosità del campione: 3.436.957 individui, ben bilanciati per sesso e distribuiti tra tutte le età (dai 12 anni in su, 45 anni l'età mediana, 19% gli over 65), tra cui 1.146.768 hanno ricevuto almeno una dose di vaccino, e di questi il 91% ha ricevuto due dosi. Il 2,2% dei partecipanti aveva avuto un test positivo per SarsCov2 nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio. Altro aspetto positivo è il fatto che lo studio è stato condotto, tra dicembre 2020 e agosto 2021, in condizioni di vita reali, tra gli iscritti a una delle organizzazioni sanitarie più importanti degli USA, la Kaiser Permanente della California del Sud. Iscritti che comprendono persone di tutte le razze (negli USA, purtroppo, si categorizzano i cittadini più in termini di razza - un costrutto sociale - che di condizioni socioeconomiche), di ogni indice di massa corporea, e con una variegata presenza di co-morbidità. Trattandosi di un'organizzazione sanitaria, è possibile che gli operatori abbiano gestito in maniera sistematicamente diversa i vaccinati rispetto ai non vaccinati, per esempio in termini di test diagnostici e di invio all'ospedale; questa potrebbe essere una causa di bias.

Gli esiti presi in considerazione erano l'infezione da SarsCov2 (test PCR positivo) e il ricovero ospedaliero per Covid19 fino a sei mesi dopo la vaccinazione. Tra tutti i partecipanti, 184.041 (5,4%) hanno avuto un test positivo; tra questi, 12.130 (6,6%) sono stati ricoverati in ospedale. I ricoverati, come ci aspetteremmo, erano più vecchi e con qualche co-morbidità in più. Tra gli individui vaccinati con due dosi, l'efficacia protettiva media nei confronti dell'infezione è stata del 73%, ma era dell'88% dopo un mese e del 47% dopo cinque mesi; era anche maggiore tra i giovani di 12-15 anni (91%) e minore tra gli over 65 (61%). Tra questi ultimi, era 80% dopo un mese dalla seconda dose e 43% dopo cinque mesi. Per i ricoveri, l'efficacia protettiva media è stata del 90%, 92% tra 15 e 44 anni, 86% tra gli over 65. Per tutte le età, dopo un mese dalla seconda dose era 87%, dopo cinque mesi 88%, si era cioè mantenuta allo stesso livello. L'articolo mostra gli intervalli di confidenza al 95% di tutte queste stime dell'efficacia protettiva; dato il grande campione, questi intervalli sono molto stretti, le stime cioè sono molto precise.

Il 28,4% dei positivi era affetto da variante Delta, solo 0,6% fino ad aprile 2021, 85,5% a luglio. Per questa variante, l'efficacia protettiva contro l'infezione è stata del 75% (IC95%: 71%-78%), contro il 91% (88%-92%) per tutte le altre varianti assieme. Anche per la variante Delta, la protezione contro l'infezione tende a diminuire nel tempo: 93% (85%-97%) a un mese, 53% (39%-65%) dopo quattro mesi. Contro il ricovero ospedaliero da variante Delta, l'efficacia protettiva era del 93% (84%-96%).

Gli autori concludono che l'efficacia protettiva del vaccino, sia contro l'infezione sia contro i ricoveri, è molto simile a quella attesa, ma quella contro l'infezione tende a diminuire nel tempo. Questa diminuzione non sembra essere legata all'emersione della variante Delta, ma piuttosto a una diminuzione dell'immunità conferita dal vaccino. Questi risultati sono coerenti con quelli provenienti da Israele e aprono alla prospettiva di procedere con dosi di richiamo.

*A cura di Adriano Cattaneo*

1. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021;398:1407-16

## La trasparenza nelle politiche europee che riguardano la salute

La trasparenza è fondamentale in tutte le fasi della ricerca e dello sviluppo: sia che si tratti dell'accesso ai dati di sperimentazioni cliniche effettuate con investimenti pubblici, sia che riguardi pratiche normative, sia che riguardi il contenuto delle contrattazioni o del costo di un prodotto farmaceutico. La trasparenza è un principio fondamentale di un sistema sanitario equo e un mezzo per migliorare la salute pubblica consentendo l'accesso a farmaci sicuri ed efficaci per tutti, ovunque. Un breve documento pubblicato da Health Action International (HAI) offre una panoramica dei progressi compiuti verso questo obiettivo negli ultimi due anni.(1)

Nel documento sono analizzate le sfide affrontate dal 2019, tra cui l'assenza di trasparenza dei contratti dei vaccini contro la COVID-19: una dose di vaccino Pfizer/BioNTech costa 28\$ in Israele e 6.75\$ in Africa. Se a una prima occhiata il prezzo può sembrare ragionevole, tenete conto che 6,75\$ è 5 volte il costo di produzione.(2) Il documento analizza inoltre i passi avanti fatti in questi due anni. Tra questi c'è il Clinical Trial Information System, che entrerà in funzione nel gennaio 2022, e renderà pubblici i dati per la registrazione sottoposti all'EMA. In questo campo c'è ancora molto da fare, visto che si stima essere oltre 3.800 i trial i cui risultati non sono ancora stati depositati nel registro.

Ci sono poi le opportunità derivate dall'approvazione, alla 72a Assemblea Mondiale della Sanità, della storica "Transparency Resolution".(3) L'Italia è tra gli stati promotori di questa risoluzione e la prima a implementarla.(4) Luca Li Bassi, precedente direttore dell'AIFA, ne è stato l'architetto. Suo è, infatti, il merito del negoziato che ha portato alla risoluzione sulla trasparenza nel settore dei farmaci approvata il 28 maggio 2019 dall'Assemblea Mondiale della Sanità. Un accordo storico che scardina il meccanismo delle clausole di riservatezza sul prezzo dei farmaci imposto dalle multinazionali agli Stati e serve a calmierare l'ingiustificato aumento dei prezzi dei farmaci che minano la sostenibilità dei servizi sanitari.

*A cura di Luca Iaboli*

1. HAI. The state of transparency & medicine policy in the EU. September 2021. [https://haiweb.org/wp-content/uploads/2021/09/State\\_of\\_Transparency\\_EU\\_2021.pdf](https://haiweb.org/wp-content/uploads/2021/09/State_of_Transparency_EU_2021.pdf)
2. Oxfam International. Vaccine monopolies make cost of vaccinating the world against COVID at least 5 times more expensive than it could be. 29 luglio 2021. <https://www.oxfam.org/en/press-releases/vaccine-monopolies-make-cost-vaccinating-world-against-covid-least-5-times-more>
3. World Health Assembly. Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. 28 maggio 2019 [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA72/A72\\_ACONF2Rev1-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_ACONF2Rev1-en.pdf)
4. Decreto 2 agosto 2019 Gazzetta Ufficiale serie Generale n° 185 del 24/7/2020. Criteri e modalità con cui l'AIFA determina mediante negoziazione i prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN. [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=oALQlvya4vzVBh3UAs5xVg\\_\\_ntc-as2-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-07-24&atto.codiceRedazionale=20A03810&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=oALQlvya4vzVBh3UAs5xVg__ntc-as2-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-07-24&atto.codiceRedazionale=20A03810&elenco30giorni=false)

## Decarbonizzare la produzione di sostituti del latte materno?

Si sa che l'uso di formule infantili, in sostituzione del latte materno, è causa di molti danni per la salute presente e futura di mamme e bambini.(1) Si sa anche che la produzione e il consumo di formule infantili contribuiscono al cambiamento climatico mediante l'emissione in atmosfera di una grande quantità di gas serra. In sei paesi asiatici (Australia, Corea del Sud, Cina, Malesia, India e Filippine), nel 2012, le emissioni di gas serra da questa fonte hanno quasi raggiunto i tre milioni di tonnellate di CO<sub>2</sub>, equivalenti alle emissioni associate a oltre 11 miliardi di chilometri percorsi da un'auto di media cilindrata.(2) Emissioni destinate ad aumentare, grazie al continuo aumento della produzione e del consumo di formula infantile nel mondo.(3) Infine, si sa che, in comparazione a

quella delle formule infantili, l'impronta carbonica dell'allattamento è inferiore di circa il 50%.(4) Per molti ricercatori, protezione, promozione e sostegno dell'allattamento dovrebbero essere considerati degli imperativi ambientali.(5,6) Tuttavia, per non caricare di responsabilità ambientale personale le donne che devono decidere come nutrire i loro neonati, alcuni autori hanno suggerito che il compito di ridurre l'impronta carbonica delle formule infantili dovrebbe spettare ai produttori. (7)

L'Irlanda è il maggior produttore di ingredienti per la produzione di formule infantili nell'Unione Europea (UE). Si stima che la produzione di questi ingredienti conti per l'84% circa dell'impronta carbonica associata alla produzione di formule infantili; il restante 16% è dovuto all'assemblaggio e al confezionamento finale del prodotto, che ha luogo in fabbriche di altri paesi dell'UE, oltre che in Irlanda.(8) Recentemente, è stato proposto di usare come fonte di energia per la produzione di questi ingredienti il biogas, al posto del metano. Secondo i proponenti di questa sostituzione, l'impronta carbonica della produzione di ingredienti per le formule infantili in Irlanda diminuirebbe del 14%. Ma rendere le formule infantili "più sostenibili" potrebbe indurre le famiglie a consumarne di più, a danno dell'allattamento e quindi della salute. L'aumentato consumo, inoltre, potrebbe annullare l'effetto positivo sui gas serra indotto dalla sostituzione del metano con biogas.

Sulla base di tutte queste considerazioni, alcuni ricercatori irlandesi hanno comparato il risparmio in emissioni di gas serra derivante dalla decarbonizzazione della produzione di ingredienti per le formule infantili con la riduzione delle emissioni che si otterrebbe dall'aumento dell'allattamento esclusivo al 50% nei primi sei mesi di vita.(9) Oltre che per l'Irlanda, i ricercatori hanno fatto la stessa comparazione per la Cina, il paese con il più elevato consumo di formula infantile al mondo e grande importatore di ingredienti dall'Irlanda.

I risultati sono chiari: l'aumento dei tassi di allattamento esclusivo ridurrebbe le emissioni di gas serra molto di più che la decarbonizzazione della produzione di formula infantile. In Irlanda, la decarbonizzazione della produzione ridurrebbe le emissioni di circa 919 tonnellate di CO<sub>2</sub> l'anno, mentre l'aumento dell'allattamento le ridurrebbe di 4.963 tonnellate. In Cina, calcolando solo la riduzione riguardante i prodotti importati dall'Irlanda, la riduzione sarebbe di 15.000 tonnellate di CO<sub>2</sub> per la decarbonizzazione e di 71.756 tonnellate per l'aumento dell'allattamento. Le riduzioni delle emissioni sarebbero maggiori, 5.499 tonnellate in Irlanda e 81.226 in Cina, se si potesse combinare la decarbonizzazione della produzione con l'aumento dell'allattamento. Quest'ultima ipotesi andrebbe ovviamente a scapito della produzione irlandese di ingredienti per formule infantili, ipotesi che l'industria non accetterebbe di buon grado e che potrebbe essere imposta solo dalla volontà politica dei governi. Imposizione che potrebbe avere un fondamento etico, oltre che di salute pubblica e di salvaguardia dell'ambiente.

*A cura di Adriano Cattaneo*

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJD et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387:475-90
2. Dadhich JP, Smith JP, Iellamo A, Suleiman A. Climate change and infant nutrition: estimates of greenhouse gas emissions from milk formula sold in selected Asia Pacific countries. *J Human Lact* 2021;37:314-22
3. Baker P, Smith J, Salmon L et al. Global trends and patterns of commercial milk-based formula sales: is an unprecedented infant and young child feeding transition underway? *Public Health Nutr* 2016;19:2540-50
4. Karlsson JO, Garnett T, Rollins NC, Rööös E. The carbon footprint of breastmilk substitutes in comparison with breastfeeding. *J Clean Prod* 2019;222:436-45
5. Joffe N, Webster F, Shenker N. Support for breastfeeding is an environmental imperative. *BMJ* 2019;367:16-7
6. Smith JP. A commentary on the carbon footprint of milk formula: harms to planetary health and policy implications. *Int Breastfeed J* 2019;14:1-7
7. Williams EJ, Maia S, McNee R et al. Reducing the environmental impact of formula must not jeopardise women's reproductive rights. *BMJ* 2019;367:l6328
8. Finnegan W, Goggins J, Chyzheuskaya A, Zhan X. Global warming potential associated with Irish milk powder production. *Front Environ Sci Eng* 2017;11:1-8

## **Deprescrizione: un farmaco non è un diamante (non è per sempre)**

Il 13 ottobre 2021 è stato pubblicato dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali un rapporto sull'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia nel 2019.<sup>(1)</sup> Nella prima sessione il rapporto focalizza l'attenzione su due punti:

1. Alcune associazioni di farmaci sono riconosciute come interazioni potenzialmente dannose:
  - i uso concomitante di almeno due farmaci con aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale fra FANS, anticoagulanti e antiaggreganti;
  - ii uso concomitante di due o più farmaci a rischio di allungamento del tratto Q-T dell'ECG;
  - iii uso concomitante di due o più farmaci a rischio di favorire l'insufficienza renale come FANS, spironolattone, ACE inibitori e sartani.
2. Sette indicatori di appropriatezza prescrittiva, ovvero farmaci che negli anziani presentano rischi che superano i benefici: antidepressivi triciclici, citalopram/escitalopram, digossina, ketoralac, dronedarone, nifedipina a rilascio immediato, sulfaniluree.

È inevitabile sentirsi direttamente interpellati.

Un elemento di particolare interesse è la seconda sessione, intitolata alla **deprescrizione farmacologica**, che riporta cinque esperienze nazionali in ambiti diversi: ospedale, RSA, medicina generale. Gli strumenti proposti, le sessioni di sensibilizzazione all'argomento, la collaborazione fra farmacisti e medici e l'adesione a un protocollo, consentono di ottenere apprezzabili risultati che vale la pena di leggere e da cui trarre spunti per la pratica clinica quotidiana. La deprescrizione è fattibile in un contesto di collaborazione fra professionisti e buona intesa col paziente, che spesso appare scontento di aggiunte alla lista di farmaci da assumere. Metterla in atto richiede, però, un discreto investimento in tempo da dedicare alla visita, accettando un approccio trasversale alle varie patologie, una reale conoscenza delle caratteristiche del paziente (anche sociali e di temperamento), mettendo definitivamente da parte la logica di una pillola per ogni disturbo. Non è casuale l'uso dell'espressione "riconciliazione farmacologica". Buona lettura!

*A cura di Mariolina Congedo*

1. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1577699/OsMed\\_Farmaci\\_anziani\\_13.10.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1577699/OsMed_Farmaci_anziani_13.10.2021.pdf)

## **Quali sono gli esiti rilevanti per il paziente e chi lo assiste nella malattia di Alzheimer?**

Non è affatto scontato riconoscere quali esiti nel decorso di una malattia interessano al paziente e al suo caregiver. Fra il punto di vista del paziente e quello del medico ci possono essere valutazioni discordanti e questo conduce il medico a dare informazioni non richieste o a scegliere farmaci per sintomi ininfluenti, e il paziente a restare senza le risposte che contano. Ma non è solo il livello clinico a essere influenzato dalla discrepanza: si pensi a come possono essere impostati gli studi sull'efficacia dei farmaci in cui la scelta degli esiti è critica per evidenziare "vantaggi" che possono andare in direzioni lontane dai desideri dei pazienti. E non si tratta di un problema recente, dato che

10 anni fa Alessandro Liberati aveva scritto una lettera a Lancet dal titolo significativo *"Need to realign patient-oriented and commercial and academic research"* in cui faceva tesoro della sua esperienza personale di paziente che si era dovuto misurare con incertezze evitabili e con trial che non rispondevano ai quesiti che stanno a cuore al paziente.(1) Per questo appare interessante la segnalazione della European Academy of Neurology di un articolo (2) che affronta il tema degli esiti che interessano a pazienti e caregiver nel decorso della malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD), intesa come tutto lo spettro di variazioni cliniche, dalla fase prodromica, sostenuta da sintomi iniziali ed evidenze strumentali, a quella di demenza clinicamente manifesta.(3)

Gli studi prognostici hanno cercato di chiarire l'intervallo di tempo di comparsa della demenza, ma è questo ciò che interessa al paziente e al caregiver? L'articolo riporta lo studio condotto dagli autori e finanziato da *EU Joint Program - Neurodegenerative Disease Research*, in cui è stato usato un approccio in due fasi. La prima fase si è svolta solo nei Paesi Bassi mediante quattro focus group per gruppi misti di 12 pazienti con AD (con Mini Mental State Examination non inferiore a 18/30), MCI (deterioramento cognitivo lieve) e SCD (disturbo cognitivo soggettivo), e 14 caregiver cui è stato chiesto: A. che cosa t'interessa conoscere circa il decorso dei sintomi? B. se ci fosse un trattamento per AD su quale aspetto specifico dovrebbe avere effetto? con individuazione di 60 esiti d'interesse. La seconda fase è stata un'indagine online inviata in 13 paesi europei a pazienti (N=99) e caregiver (N=133), reclutati mediante cliniche specializzate e associazioni, che ha consentito di restringere la lista degli esiti chiedendo a ogni partecipante di sceglierne 3 di specifico interesse. Considerando gli esiti maggiormente scelti, sono state elaborate due liste di 10 item, una per i pazienti e una per i caregiver, che presentavano concordanza al 70% e che successivamente sono state fatte confluire in una lista unica di 13 item (tabella). I vari esiti erano raggruppati in 5 categorie: funzioni cognitive, autonomia, disturbi del comportamento e psichiatrici, contesto sociale, condizioni generali.

Tabella. Lista dei 13 item scelti da pazienti e caregiver (Tradotta e adattata da Mank et al.).

Esito	Categoria	Frequenza per pazienti (N=99)	Frequenza per caregiver (N=133)
<b>Quanto rapidamente perderò la memoria?</b>	Funzioni cognitive	34 (34%)	51 (38%)
<b>Per quanto riconoscerò i volti di familiari e amici?</b>	Funzioni cognitive	41 (41%)	39 (29%)
<b>Per quanto potrò esprimermi?</b>	Funzioni cognitive	23 (23%)	26 (19%)
<b>Per quanto potrò prendermi cura di me stesso?</b>	Autonomia	22 (22%)	22 (16%)
<b>Quando non riconoscerò più nessuno?</b>	Funzioni cognitive	12 (12%)	19 (14%)
<b>Quando potrei perdere la capacità d'intendere e volere?</b>	Autonomia	10 (10%)	14 (11%)
<b>Per quanto potrò vivere in casa mia?</b>	Autonomia	11 (11%)	14 (11%)
<b>Per quanto sarò capace di trovare la strada di casa?*</b>	Funzioni cognitive	8 (8%)	15 (11%)
<b>Che aspettativa di vita potrò avere?*</b>	Condizioni generali	5 (5%)	15 (11%)

Esito	Categoria	Frequenza per pazienti (N=99)	Frequenza per caregiver (N=133)
<b>Per quanto potrò partecipare alla conversazione?*</b>	Funzioni cognitive	12 (12%)	6 (5%)
<b>Che sintomi cognitivi mi devo attendere? **</b>	Funzioni cognitive	5 (5%)	11 (8%)
<b>Per quanto potrò imparare cose nuove?*</b>	Funzioni cognitive	9 (9%)	6 (5%)
<b>Per quanto potrò pianificare le mie attività quotidiane?*</b>	Funzioni cognitive	11 (11%)	4 (3%)

\* item menzionati solo nella lista dei pazienti; \*\* item menzionati solo nella lista dei caregiver

Fra gli esiti considerati d'interesse per pazienti e caregiver, prevale nettamente l'andamento delle funzioni cognitive (memoria, riconoscimento dei volti, orientamento spaziale, espressione verbale) e dell'autonomia; le condizioni generali entrano solo rispetto all'aspettativa di vita. Non sono presi in considerazione né il contesto sociale né i disturbi psichiatrici (ansia, depressione) e del comportamento (agitazione, allucinazioni, delirio): questi ultimi, per quanto comuni, riguardano una fase avanzata di malattia e gli autori correlano la fase prodromica o iniziale di malattia considerate nello studio con tale disinteresse.

L'osservazione centrale della discussione degli autori è che, dato l'interesse prevalente per le funzioni cognitive che sono valutate mediante test quantitativi, bisogna passare dalla semplice attribuzione di punteggi privi di significato per gli interessati, a una correlazione dei test alle funzioni, in modo da dare risposte oneste e comprensibili ai pazienti e ai loro caregiver secondo le loro reali richieste. La partecipazione allo studio è limitata nella prima (N=26) e nella seconda fase (N=232) e considerando che la partecipazione alla seconda fase ha coinvolto ben 13 paesi europei, si può essere critici rispetto alla generalizzazione delle conclusioni per la limitatezza dei campioni nazionali.

Gli studi clinici delle aziende farmaceutiche terranno conto degli esiti richiesti da pazienti e caregiver? È auspicabile che Alzheimer Europe, che accetta sponsor commerciali rispetto ai quali ribadisce la propria indipendenza,(4) possa svolgere una funzione critica richiamando le aziende a ideare studi che considerino il punto di vista del paziente e del caregiver.

*A cura di Mariolina Congedo*

1. Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet* 2011;378:1777-8
2. Mank A, vanMaurik IS, Bakker ED et al. Identifying relevant outcomes in the progression of Alzheimer's disease; what do patients and care partners want to know about prognosis? *Alzheimer's Dement* 2021;7:e12189
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-27
4. <https://www.alzheimer-europe.org/Alzheimer-Europe/Finances2/Sponsorship-guidelines>



## **Certificato protettivo complementare: un sistema altamente redditizio per le aziende farmaceutiche**

Il certificato protettivo complementare (“supplementary protection certificate”) fa parte di una serie di meccanismi di protezione industriale che include i brevetti. Questi certificati consentono alle aziende di estendere il loro monopolio di mercato fino a cinque anni oltre i 20 anni di protezione offerti da un brevetto. Sono stati introdotti all’inizio degli anni ‘90 principalmente perché il periodo sempre più lungo tra il deposito di un brevetto del farmaco e l’ottenimento dell’autorizzazione all’immissione in commercio rendeva il periodo di protezione effettiva ai sensi del brevetto insufficiente a coprire l’investimento nella ricerca. Da allora, però, le cose sono cambiate, sia perché diversi studi hanno dimostrato che le aziende farmaceutiche recuperano i loro investimenti molto rapidamente, soprattutto sui farmaci antitumorali, sia perché i tempi di ricerca e sviluppo si sono notevolmente ridotti negli ultimi anni, sia perché i farmaci vengono venduti a prezzi elevati.

Nel 2017, un rapporto della Commissione Europea ha mostrato che le aziende farmaceutiche fanno un uso estensivo di questo meccanismo: l’86% dei farmaci ha ottenuto un certificato di protezione complementare tra il 2010 e il 2016. Tra questi, alcuni farmaci “blockbuster” (come Sovaldi/sofosbuvir, Glivec/imatinib e Herceptin/trastuzumab) hanno ricevuto certificati protettivi complementari, dimostrando un meccanismo troppo permissivo. Prolungare il monopolio di un’azienda farmaceutica ritarda l’ingresso sul mercato di farmaci generici più economici, penalizzando sia i pazienti che i sistemi di assistenza sociale.

*A cura di Luca Iaboli*

Fonte: Prescrire International. Supplementary protection certificates: highly profitable for drug companies. Prescrire 1 October 2021. <https://english.prescrire.org/en/81/168/61229/0/NewsDetails.aspx>