

NO GRAZIE

Lettera di informazione non periodica

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

Lettera n. 104 – Giugno 2022

Sunshine act italiano: è legge

Dopo alcuni anni di giacenza presso le apposite commissioni parlamentari e un lento andirivieni tra Camera e Senato, il 31 maggio 2022, in sordina rispetto a dibattiti politici nazionali ed internazionali più rilevanti, il parlamento ha dato il via libera definitivo al cosiddetto [Sunshine Act](#) italiano. Il vero nome della legge è: Disposizioni in materia di trasparenza dei rapporti tra le imprese produttrici, i soggetti che operano nel settore della salute e le organizzazioni sanitarie.

Segue a pag. 2

Indice

<i>Sunshine act italiano: è legge</i>	1
<i>Sunshine act all'italiana</i>	2
<i>Professionisti della salute e promozione da parte dell'industria</i>	4
<i>Come funziona il marketing digitale</i>	8
<i>Terapia genetica dai costi esorbitanti, interessi dell'industria e diritto alla salute</i>	10
<i>Screening mammografico personalizzato: il protocollo MyPeBs</i>	12
<i>Altre prove che la protezione vaccinale dall'infezione da SARS-CoV-2 si negativizza nel tempo (e quella da COVID grave si riduce...)</i>	13



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.

Sunshine act italiano: è legge

Segue da pag. 1

Per i NoGrazie è un fatto da tenere a mente, non solo perché di Sunshine Act abbiamo scritto in numerose Lettere; le ultime volte a [ottobre 2021](#) e, per quanto riguarda l'Italia, [maggio 2021](#). Ma soprattutto perché l'iniziativa parlamentare è partita da noi. Quando, oltre 10 anni fa, è stato approvato ed è poi entrato in vigore il Sunshine Act negli USA, siamo stati noi a elaborare una proposta per l'Italia, modellata sugli esempi statunitense e francese. Abbiamo sottoposto la nostra proposta ai partiti fino a che, nella scorsa legislatura, un deputato 5 Stelle l'ha raccolta e ne ha fatto una proposta di legge. Nell'andirivieni parlamentare di cui sopra, nella scorsa e nella presente legislatura, la proposta ha subito numerosi emendamenti, a nostro parere peggiorativi, ma il testo finalmente pubblicato in Gazzetta Ufficiale conserva il nostro impianto.

Nel primo articolo sottolineiamo gli aspetti positivi, prima di fare alcune considerazioni sui limiti di questa legge.

Sunshine act all'italiana

Si tratta sicuramente di un passo in avanti verso una maggiore trasparenza per i rapporti tra industria della salute (imprese produttrici) e sistema sanitario nazionale (operatori, istituzioni, organizzazioni). La legge impone, infatti, di notificare e rendere pubblici gli accordi, le convenzioni e le erogazioni in denaro, beni, servizi o altre utilità effettuate da un'impresa produttrice in favore di soggetti, istituzioni e organizzazioni che operano nel settore della salute (art. 3).

Per impresa produttrice si intende qualunque soggetto che, direttamente o nel ruolo di intermediario o di impresa collegata (quindi anche le ditte che organizzano corsi e convegni, tanto per fare un esempio), esercita un'attività diretta alla produzione o all'immissione in commercio di farmaci, strumenti, apparecchiature, beni o servizi, anche non sanitari, ivi compresi i prodotti nutrizionali (i sostituti del latte materno, per esempio), commercializzabili nell'ambito della salute umana e veterinaria (art. 2).

Per soggetti che operano nel settore della salute si intendono i soggetti appartenenti all'area sanitaria o amministrativa e gli altri soggetti che operano, a qualsiasi titolo, nell'ambito di un'organizzazione sanitaria, pubblica o privata, e che, indipendentemente dall'incarico ricoperto, esercitano responsabilità nella gestione e nell'allocazione delle risorse o intervengono nei processi decisionali in materia di farmaci, dispositivi, tecnologie e altri beni, anche non sanitari, nonché di ricerca, sperimentazione e sponsorizzazione (art. 2).

Per organizzazione sanitaria si intendono le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, le aziende ospedaliere universitarie, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e qualunque persona giuridica pubblica o privata che eroga prestazioni sanitarie, come i dipartimenti universitari, le scuole di specializzazione, gli istituti di ricerca pubblici e privati e le associazioni e società scientifiche, gli ordini professionali delle professioni sanitarie e le associazioni tra operatori sanitari, anche non aventi personalità giuridica (i NoGrazie, per esempio), i soggetti pubblici e privati che organizzano attività di educazione continua in medicina nonché le società, le associazioni di pazienti, le fondazioni e gli altri enti costituiti o controllati dai soggetti di cui sopra, ovvero che li controllano o ne detengono la proprietà o che svolgono il ruolo di intermediazione per le predette organizzazioni sanitarie (art. 2).

Come si vede, l'ambito coperto dalla legge è molto ampio e copre praticamente tutti i soggetti che possono interessare tra loro relazioni finanziarie. Queste ultime comprendono tutte quelle ben note ai

NoGrazie (partecipazione a convegni, eventi formativi, comitati, commissioni, organi consultivi o comitati scientifici, consulenza, docenza, ricerca), ma anche partecipazioni azionarie, titoli obbligazionari e proventi derivanti da diritti di proprietà industriale o intellettuale (art. 4). Potenzialmente, si tratta di un grande passo in avanti per la trasparenza. Ma noi sappiamo che la trasparenza di per sé, anche se fosse al 100%, è necessaria ma non sufficiente a evitare i conflitti di interessi e le loro dannose conseguenze.

E veniamo ai possibili limiti della legge, che è già entrata in vigore, ma prevede che le notificazioni siano inserite in un registro pubblico telematico da approntare sul sito internet del Ministero della Salute entro 6 mesi (art. 5). Conoscendo i nostri polli, i tempi per l'istituzione del registro potrebbero essere ben più lunghi: vedremo. Per funzionare, i registri telematici devono essere semplici sia per chi deve inserire i dati (le imprese produttrici) sia per gli utenti: il Ministero stesso, le istituzioni incaricate di verificare completezza e veridicità dei dati (i carabinieri), i ricercatori interessati ad analizzarli, i semplici cittadini che volessero conoscere la situazione degli operatori o delle istituzioni sanitarie cui affidano la propria salute. Anche su questo punto dobbiamo scrivere un vedremo. C'è poi il problema delle sanzioni per le imprese produttrici inadempienti o che falsificano i dati (art. 6). A parte il fatto che bisogna certificare omissioni e falsificazioni (auguri ai carabinieri), sappiamo che in Italia non è semplice infliggere sanzioni. Per esempio, il decreto ministeriale 82/2006 che regola il marketing dei sostituti del latte materno prevede sanzioni per decine di migliaia di euro per le imprese che sgarrano, ma ad oggi, oltre 15 anni dopo la sua entrata in vigore, non è stata comminata nessuna sanzione. Il Sunshine Act prevede sanzioni ben più pesanti, e presumibilmente molto più numerose, ma le imprese produttrici sapranno sicuramente dotarsi dei necessari avvocati difensori, per evitare di pagare.

Infine, veniamo all'aspetto molto negativo, introdotto dagli emendamenti alla proposta di legge; aspetto che rischia di annullarne i potenziali risultati positivi. Copiando dagli esempi statunitensi e francesi, la nostra proposta iniziale era che la soglia per l'obbligo di notificazione di un singolo pagamento a un individuo fosse di 10 euro o di 100 euro accumulati in un anno. Per istituzioni e organizzazioni la nostra proposta di soglia per un singolo pagamento era di 100 euro o di 1000 euro accumulati in un anno. Soglie così basse hanno una logica. L'esperienza e la letteratura, infatti, mostrano che la maggioranza degli individui e delle istituzioni e organizzazioni riceve piccoli pagamenti, mentre è solo un'esigua minoranza quella che riceve somme molto alte o addirittura esorbitanti. Ma è proprio la maggioranza che riceve piccole somme, l'equivalente di una pizza con bibita o di una cena non lussuosa, quella che più conta per le imprese produttrici. Una massa di operatori che con i loro comportamenti prescrittivi fanno aumentare in maniera rilevante il volume delle vendite, come mostra una ricerca condotta in Francia proprio sui dati forniti dal Sunshine Act transalpino. I vari emendamenti alla proposta di legge hanno introdotto soglie sempre più alte, fino ad arrivare ai 100 euro per un singolo pagamento a individui (1000 euro cumulativi in un anno) e a 1000 euro per un singolo pagamento a istituzioni e organizzazioni (2500 euro cumulativi in un anno) (art. 3, commi 1a e 1b). Crediamo, senza poterlo dimostrare, che questo innalzamento delle soglie sia dovuto all'azione di lobby delle imprese produttrici. Le quali saranno ben contente di pagare 99 euro ai medici 10 volte in un anno senza obbligo di notificazione. Sono finiti i tempi in cui ai medici si poteva regalare una crociera o un iPhone, senza dover notificare la donazione, ma sarà ancora possibile regalare un biglietto per assistere a una tragedia nel teatro greco di Siracusa, senza notificare. E come risulta chiaro dal pezzo che segue, i doni, anche se piccoli, creano reciprocità.

Adriano Cattaneo

Professionisti della salute e promozione da parte dell'industria

Il problema dell'influenza delle industrie farmaceutiche sulle scelte terapeutiche dei clinici dell'età evolutiva è purtroppo spesso poco conosciuto, e quindi sottovalutato. In una relazione tecnica riguardante l'argomento, pubblicata sulla rivista *Pediatrics*, [1] il Comitato sulla Bioetica dell'American Academy of Pediatrics (AAP) espone alcuni dati sull'argomento. In particolare, propongono elementi di monitoraggio dei metodi messi in atto dai rappresentanti dell'industria per influenzare i medici. Questi ultimi dovrebbero essere consapevoli degli effetti di tali influenze, al fine di effettuare scelte terapeutiche che siano sempre nell'esclusivo interesse degli assistiti. Gli autori non negano peraltro l'importanza di una collaborazione tra clinici e industria quando scrivono che "lo sviluppo di prodotti farmaceutici e di dispositivi medici essenziali per la cura dei pazienti richiede un'interazione con medici esperti e con ricercatori in quasi tutte le tappe del processo di ricerca e sviluppo". E affermano che i contributi economici delle ditte sono importanti, dato che i fondi stanziati dai governi per la ricerca medica sono inadeguati. Precisano che la collaborazione tra industria e professionisti della salute deve mirare sempre esclusivamente alla salute presente e futura degli assistiti stessi.

Quali sono invece i lati negativi di questa "collaborazione"? I rappresentanti dell'industria possono orientare le scelte terapeutiche dei medici verso i prodotti di quella data industria tramite incentivi finanziari (regali, compensi per attività professionali o in quanto relatori, inviti a pasti gratuiti, viaggi, alloggiamenti, donazioni per formazione e ricerca) e non finanziari (atteggiamenti di deferenza, apprezzamenti professionali, vari supporti mirati a incrementare la reputazione del clinico, ad esempio tramite nuove pubblicazioni). Se il paziente sa di questi condizionamenti, la sua fiducia nei confronti del medico può diminuire notevolmente. Ma il problema più importante e diffuso non è rappresentato dai medici che consapevolmente si fanno corrompere, ma da quelli che sono condizionati inconsapevolmente, sicuri di agire correttamente.

Panoramica sui rapporti tra professionisti della salute e industrie farmaceutiche

I dati riportati nell'articolo sono impressionanti. Per esempio, nel 2016 le industrie del farmaco negli USA hanno speso 29,9 miliardi di dollari in marketing, di cui 20,3 miliardi (68%) diretto ai medici; 5,6 di questi riguardavano il lavoro dei rappresentanti, per la presentazione di farmaci ai medici; 13,5 miliardi per i campioni gratuiti; 979 milioni per pagamenti ai medici per farmaci specifici; 59 milioni per formazione su specifiche patologie. Il settore accademico è tutt'altro che esente da questo tipo di contatto, sotto forma di consulenze, relazioni a convegni dietro compenso, e simili. Un sondaggio del 2009 aveva rivelato che il 76% dei medici intervistati affermava di avere trovato in qualche modo interessante l'informazione ricevuta dai rappresentanti, e il 29% usavano tale informazione per decidere di prescrivere un nuovo farmaco. È esperienza comune che i contatti di tipo promozionale avvengono nello studio del medico, durante convegni, e durante eventi formativi. I medici sono recettivi nei confronti di tali novità, anche perché i normali canali istituzionali di informazione su nuovi farmaci sono spesso lenti, mentre le ditte sono molto rapide. I rappresentanti sono spesso persone intelligenti e socievoli e fanno il loro lavoro di persuasione. Sono formati a conoscere gli interessi personali e la vita dei medici cui si rivolgono, e per instaurare un rapporto che appaia il più possibile come di amicizia. È quindi difficile rifiutarsi di interloquire con loro. Si informano sui tipi e livelli di prescrizione del singolo medico tramite agenzie che a pagamento accedono ai registri di vendita delle farmacie, per poi rivolgersi più frequentemente ai "bassi prescrittori" del farmaco della ditta per la quale lavorano, focalizzare meglio i loro metodi persuasivi e verificarne poi i risultati. Le informazioni che trasmettono sono spesso adattate alla promozione del farmaco che devono reclamizzare.

L'educazione continua in medicina (ECM) comprende sia gli eventi accreditati, e quindi verificati quanto a eventuali conflitti di interessi (CdI), sia quelli che non lo sono. Quando gli eventi finanziati da una ditta non sono accreditati, l'informazione che ne deriva, "confezionata" in modo da apparire neutrale, è spesso distorta al fine di promuovere la classe di farmaci, o uno specifico

farmaco di quella ditta, e l'originale rispetto al generico. Spesso le relazioni sono preparate dalla ditta, che per la presentazione sceglie e compensa un relatore stimato nel settore. Oppure sceglie un esperto che ha già presentato una relazione favorevole per quella stessa ditta. Spesso il nome della ditta non compare nel programma, perché il vero sponsor risulta essere l'azienda privata che organizza l'evento, finanziata a sua volta dall'industria.

Per quanto riguarda la scelta dei relatori, l'industria preferisce quelli che hanno più tatto e che sottilmente sanno fare attività promozionale. Il relatore è "arruolato" gradualmente. Un primo livello include affidare al relatore una presentazione a un'audience locale dietro compenso. In questa fase può non esserci alcun tentativo di influenzare il contenuto della relazione. Se il relatore dimostra di favorire in qualche modo il messaggio della ditta, gli saranno affidate altre presentazioni, e sarà delicatamente incoraggiato ad adattarne il contenuto in modo da sostenere i prodotti della ditta stessa. Se tutto va bene, al relatore saranno affidate presentazioni a livello nazionale, con lauto compenso. In caso contrario non sarà più contattato dalla ditta. Ovviamente, in caso di collaborazione, il risultato per la ditta potrà essere un aumento di prescrizioni sia da parte del relatore che del suo pubblico. Il relatore prescriverà per ricambiare il "regalo" ricevuto, vale a dire l'opportunità di presentare dietro onorario, e per il legame ormai instaurato con la ditta; inoltre, ascolterà con più attenzione i rappresentanti che verranno a trovarlo. Questi relatori possono anche suggerire l'uso off-label del farmaco di cui parlano, estendendone talvolta indebitamente ed ampiamente le indicazioni terapeutiche (vedi il caso del gabapentin), cosa che è proibita ai rappresentanti in fase di commercializzazione. Si tratta della pratica definita "farmaci in cerca di una patologia". Un altro esempio potrebbe essere l'induzione a un aumento delle diagnosi di allergia al latte vaccino per poi commercializzare le cosiddette formule ipoallergeniche.

A volte le ditte offrono donazioni a gruppi di sostegno ai pazienti che permettono al gruppo stesso di finanziare delle presentazioni per professionisti della salute finalizzate non solo a informare su una particolare patologia, ma anche sui trattamenti che quella ditta produce per la stessa patologia. I gruppi di sostegno in quel caso sono strumentalizzati affinché influenzino le scelte normative concernenti specifici farmaci.

Promozione tramite la ricerca

Questo avviene mediante articoli in riviste *peer-reviewed*, recensioni di articoli, editoriali scritti da esperti con legami con le ditte. Per quanto riguarda le linee-guida, si è visto che l'87% degli autori partecipanti ai gruppi di lavoro avevano una qualche forma di contatto con le aziende, il 58% ricevevano emolumenti dalle aziende e il 38% erano stati impiegati o pagati come consulenti da industrie farmaceutiche.

La ricerca finanziata dalle ditte in alcuni casi si è discostata dai normali standard di ricerca. Ne deriva una manipolazione dei criteri di inclusione dei casi, di selezione della popolazione da studiare, dei dosaggi dei farmaci in modo da favorire i risultati di quelli della ditta, un uso selettivo dei dati, mancata o ritardata pubblicazione degli studi sfavorevoli per la ditta, resoconto parziale e/o selettivo e/o distorto dei risultati, mancato resoconto degli eventi avversi, deviazione dagli standard accettati per l'analisi dei dati con conseguente distorsione dei risultati, distorsioni che si presentava anche nella discussione e nelle conclusioni degli articoli. Il fatto che la ricerca sia finanziata dalle ditte accresce notevolmente la probabilità che i risultati siano favorevoli alle ditte stesse. Una rianalisi dei dati in alcuni casi ha evidenziato come questi risultati fossero gravemente fuorvianti. In casi più gravi emergeva una cancellazione dei rischi individuati dopo la commercializzazione. Uno sponsor può decidere di impedire l'accesso ai dati a chiunque, tranne che agli statistici della ditta. A questo punto è più facile che si operi in un'ottica di selezione dei dati positivi, applicando in modo non corretto i modelli statistici. I nomi degli statistici scelti dalle ditte possono non figurare tra gli autori dell'articolo.

Accade anche che una ditta chieda a un gruppo di esperti del settore di prestare il loro nome come autori (*ghost authors*, vale a dire autori fantasma) di uno studio interamente realizzato dalla ditta

stessa. Il nome dei veri autori può non comparire, mentre i *ghost authors* figurano o al primo o all'ultimo posto. La ditta può poi adoperarsi per far pubblicare l'articolo su una rivista con alto fattore di impatto. I *ghost authors* possono ricevere un compenso, ma anche in assenza di questo resta per loro il vantaggio di poter aggiungere una pubblicazione al loro curriculum. Ancora, le ditte possono finanziare studi dopo l'approvazione di un prodotto con l'unico scopo di pubblicizzarlo. In altri termini, si tratta di studi che servono solo a favorire la commercializzazione di quel prodotto, possibilmente a discapito del generico equivalente.

Il potere della psicologia della persuasione

I professionisti della salute ritengono di non essere influenzati dalle tecniche di marketing e di saper distinguere tra informazioni accurate e non accurate, nonostante molti studi indichino il contrario. Un monitoraggio delle prescrizioni mediche in un ospedale degli Stati Uniti attuato 22 mesi prima e 17 mesi dopo un simposio completamente sponsorizzato riguardante due farmaci, dimostrava un netto aumento di consumo di quei farmaci in quell'ospedale dopo il simposio, nonostante rimanessero fissi i dati di consumo nazionale degli stessi farmaci nello stesso periodo e i partecipanti riferissero di non avere cambiato orientamento prescrittivo dopo il simposio. Al contrario, una restrizione della partecipazione di medici a incontri con rappresentanti delle ditte, attuata in ambiente accademico ospedaliero, si associava a una riduzione della prescrizione di molti farmaci reclamizzati. I medici che ritengono di essere immuni da influenze delle ditte, ritengono che i loro colleghi non lo siano. Anche dopo avere seguito un corso volto a correggere questo loro punto di vista distorto, la distorsione persiste. Gli autori dell'articolo oggetto di questo sunto indicano le tecniche di persuasione adottate dai rappresentanti delle industrie per influenzare i medici:

- **Impegno e coerenza.** I rappresentanti sono allenati a indurre il medico ad assumere un impegno. Portano ad esempio il medico a essere d'accordo sul fatto che sia necessario usare un farmaco che sia il meglio per curare quella data patologia e riduca i rischi di effetti collaterali. A quel punto suggeriscono che chiunque prescriverrebbe il farmaco che loro promuovono, dato che presenta meno effetti collaterali dei farmaci di altre ditte (secondo il materiale informativo della ditta rappresentata). Infine, cercano di ottenere dal medico un impegno a prescrivere il loro farmaco sui primi 5 o 10 pazienti che visiteranno. Se il medico cede, dopo i primi 5 casi è molto probabile che per coerenza continuerà a prescrivere lo stesso farmaco.
- **Riprova sociale.** Al medico si dice che la maggior parte dei colleghi in quel territorio stanno usando il farmaco A al posto del farmaco B. Per una naturale tendenza a uniformarsi, il medico facilmente si adeguerà alle scelte che gli è stato detto sono state fatte dai colleghi.
- **Simpatia.** Come già scritto, i rappresentanti sono persone amichevoli, piacevoli e attraenti. Solitamente si è più responsivi nei confronti di persone con queste qualità, in particolare se l'incontro avviene in un luogo dove è servito un pasto e il rappresentante è pronto ad adulare, essere deferente, scherzare e fare anche dei regali. Il rappresentante può anche informarsi sugli interessi del medico, e trovarne alcuni in comune, per rinforzare il legame di "amicizia".
- **Fare riferimento alle autorità del settore.** Il rappresentante può comunicare che il tale esperto della tale prestigiosa università prescrive il farmaco che lui sta promuovendo. Metodo che può essere ancor più efficace se l'esperto opera nella stessa istituzione del medico oggetto della promozione.
- **Penuria.** Genera la sensazione che qualcosa di valore è limitato in quantità, e induce la persona ad agire rapidamente per non farsi sfuggire l'occasione. Questa categoria include la possibilità di operare come consulente o relatore, opportunità da cogliere prima che svanisca o che sia colta da qualche altro collega.
- **Reciprocità.** È una norma culturale piuttosto radicata e prevede di ricambiare ciò che si è ricevuto. Il medico si sente in dovere di ricambiare favori, regali o semplicemente la gentilezza. I regali non necessariamente devono essere di valore. Anche una penna o una tazza può indurre il medico a ricambiare dedicando tempo e attenzione al rappresentante.

Reciprocità e regali

Secondo gli autori dell'articolo, la cortesia e i regali influenzano la persona a un livello subconscio. Quando una persona prende una decisione, è convinta di averla presa coscientemente e razionalmente, ma di fatto la maggior parte delle decisioni umane non consegue a un esame razionale dei relativi pro e contro. Questo esame è effettuato con la partecipazione della corteccia prefrontale e richiede tempo. Entrano invece più spesso e più rapidamente in funzione le strutture del sistema limbico e paralimbico, per una scelta emotivo-intuitiva in parte inconsapevole. Si sceglie perché si sente che così è corretto. Le strategie di marketing, ad esempio un regalo, si rivolgono alla parte socio-emotiva del processo decisionale, nel nostro cervello. In alcuni casi la parte razionale interviene non nel decidere, ma nel giustificare una scelta distorta che lascia dei dubbi al medico quanto a correttezza. Il regalo è consegnato senza che ci sia il minimo accenno al fatto che ci si attende una reciprocità. Un piccolo dono non è percepito come un tentativo di influenzamento e quindi agisce come vaccino per far sì che successivi regali più importanti non siano percepiti come in grado di influenzare decisioni e scelte. Da vari studi emerge che il comportamento prescrittivo del medico è modificato anche dal ricevere un semplice pasto. Per quanto riguarda i campioni di farmaci, questi non sono percepiti come regali, perché in teoria diretti ai pazienti. Di fatto non sono poi dati più spesso a quelli meno abbienti, che negli USA non hanno coperture assicurative adeguate, e spesso sono usati dai medici stessi o dai loro familiari o amici. Quando il farmaco è dato al paziente, e si tratta di una terapia a lungo termine, lo stesso farmaco è poi prescritto, spesso a lungo termine e nella forma originale della ditta, non come generico.

Possibili soluzioni e indicazioni da parte di organizzazioni professionali

Non tutti i medici che ricevono i vari tipi di regali e incarichi subiscono un'alterazione della loro capacità di esprimere un giudizio obiettivo e modificano il loro comportamento prescrittivo a favore della ditta "donatrice". È pertanto necessario che chi è inconsapevolmente influenzato mantenga una lucidità e vigilanza sufficienti a evitare distorsioni nelle prescrizioni. I medici devono saper conoscere e riconoscere le tecniche persuasive delle ditte.

Per quanto riguarda i rapporti formali con le ditte, sono state proposte due strategie: una di totale interruzione, che appare come la migliore ad alcuni e poco praticabile ad altri, e una di gestione di tali rapporti, che si avvalga di misure di trasparenza. Un'interruzione totale nel campo della ricerca sembra poco praticabile, data la scarsità di finanziamenti pubblici e la disponibilità di quelli privati. Un certo grado di collaborazione tra clinici e industria è visto da molti come necessario, perché i primi possono organizzare delle sperimentazioni cliniche e intervenire nell'intero percorso delle stesse, e nell'elaborazione dei dati e delle deduzioni finali, il che può portare alla produzione di nuove molecole attive e utili. Secondo alcuni le strategie di gestione offrono solo una soluzione parziale. Una di queste strategie propone che le collaborazioni tra medici e ditte (docenze, relazioni, partecipazioni alla stesura di linee-guida, esecuzione di attività di ricerca e stesura di articoli e commenti) siano pubblicate in un sito web; lo prevedono i vari Sunshine Act di alcuni paesi, ai quali ora si aggiunge l'Italia. Tuttavia, questa strategia non sembra eliminare le distorsioni e i CdI. Anzi, c'è il rischio che la distorsione permanga, perché relatori o consulenti possono ritenere che l'aver dichiarato l'assenza di CdI abbia risolto il problema. Tale dichiarazione di assenza di CdI può indurre i lettori di un articolo o i partecipanti a un convegno a sottostimare la possibilità di distorsione di dati e risultati. Da tenere presente che uno studio del 2018 evidenziava che tra gli articoli pubblicati da 100 medici tra quelli maggiormente pagati da 10 produttori di dispositivi medici, solo il 37,3% includeva la dichiarazione di tutti i più importanti CdI. Le dichiarazioni sarebbero più efficaci se includessero descrizioni precise delle relazioni con le ditte, unitamente a quanto ammontavano le cifre pagate, e comprendessero tutti i pagamenti, non solo quelli ritenuti importanti dall'autore. Per quanto riguarda gli articoli scientifici, si dovrebbero dichiarare i nomi di tutti coloro che intervengono nello studio, quanto a finanziamento, programmazione, raccolta e analisi dei dati, scrittura dell'articolo e delle conclusioni. Deve anche

risultare se la versione finale dell'articolo abbia richiesto approvazione da parte della ditta.

È stato proposto di organizzare la dichiarazione di CdI in due parti. Primo, nel partenariato con l'industria i clinici dovrebbero accettare rapporti nei quali la ditta condivide almeno uno di due obiettivi primari con i professionisti della salute: a) fornire un'assistenza clinica di alta qualità agli attuali pazienti, oppure b) migliorare l'assistenza di futuri pazienti attuando una ricerca che sia eticamente e scientificamente solida. Secondo, individuare i casi in cui gli interessi dell'industria non siano allineati con quelli primari dei clinici e creare in partenza delle regole personali che proteggano questi ultimi, quando si verifica un disallineamento tra le due parti.

Quanto al ricevere regali dalle ditte, l'AAP ha approvato le linee-guida dell'American Medical Association, che non proibiscono del tutto le donazioni, ma suggeriscono di gestirle come segue:

- I medici devono rifiutare qualsiasi somma di denaro da enti che hanno un diretto interesse nelle raccomandazioni di trattamento.
- I medici devono rifiutare qualsiasi regalo per il quale sia attesa o sottintesa una reciprocità.
- Le istituzioni accademiche e i programmi di borse di studio e di specializzazione possono prevedere finanziamenti speciali per sostenere la partecipazione di tirocinanti a riunioni professionali, inclusi incontri formativi, solo se il programma identifica i beneficiari sulla base di criteri istituzionali indipendenti e i fondi sono distribuiti ai beneficiari senza una specifica attribuzione a questo o quello sponsor.

Le indicazioni dell'AAP prevedono in più che i medici debbano rifiutare qualsiasi regalo fornito da una ditta farmaceutica che vende un prodotto che ricade nell'ambito prescrittivo del pediatra.

A cura di Silvio Loddo

1. Diekema DS and the Committee on Bioethics. Health Care Clinicians and Product Promotion by Industry. Pediatrics 2022;49: :e2022056549

Come funziona il marketing digitale

Nell'editoriale della Lettera di maggio 2022 avevamo riportato la reazione della SIP (Società Italiana di Pediatria) e della SIN (Società Italiana di Neonatologia) alla pubblicazione da parte dell'OMS di un rapporto sul marketing digitale dei sostituti del latte materno.[1] Questo rapporto può essere considerato come un seguito del documento pubblicato un paio di mesi prima e di cui abbiamo scritto nella Lettera di marzo 2022.[2] Ritengo che entrambi i rapporti siano molto importanti ed efficaci nello stimolare l'indignazione che le strategie e i metodi di marketing usati dalle ditte dovrebbero indurre in ogni cittadino che si occupi di salute pubblica. Si tratta di due letture essenziali per chi è interessato all'argomento. I due rapporti mostrano come le violazioni del Codice Internazionale sulla Commercializzazione dei Sostituti del Latte Materno [3] siano sistematiche e ubiquitarie. Chi ci segue, però, conosce bene queste violazioni, ne abbiamo scritto spesso. Vale la pena, invece, soffermarci sui metodi del marketing digitale, ben descritti nel rapporto dell'OMS cui hanno reagito SIP e SIN, e probabilmente usati, *mutatis mutandis*, anche per il marketing di altri prodotti sanitari. Leggere le due pagine del rapporto per me, ignorante digitale, è stata come togliere un velo che nasconde un mondo sconosciuto. Immagino lo sia anche per molti dei nostri lettori.

Il marketing digitale include l'uso di social networks sponsorizzati dall'industria, pubblicità online rivolta a singole persone, *blog* o *vlog* (non conoscevo questo termine, si tratta di blog basati su video invece che su testi) pagati dall'industria, e vendite via internet, scontate o meno. I media digitali usati includono piattaforme social (facebook, instagram, twitter etc), condivisioni di video (youtube, vimeo, tiktok etc), motori di ricerca (google, bing, yahoo etc), siti internet delle ditte,

servizi di messaggistica (whatsapp, telegram, signal etc), e rivenditori online (amazon, ebay, apple e, per i prodotti sanitari, molte farmacie). Il tutto accessibile da personal computer e, soprattutto, da cellulare. Ai quali si stanno rapidamente aggiungendo le smart tv, destinate a soppiantare le tv tradizionali, e i pannelli digitali, come quelli che adesso troviamo in autostrada o alle fermate degli autobus, sui quali potranno apparire, al nostro passaggio, messaggi per indirizzarci al negozio più vicino dove acquistare il prodotto dei nostri desideri o il ristorante che offre il piatto di nostro gradimento.

Si stima che il 97% della popolazione mondiale abbia accesso ad almeno uno di questi media digitali. Nel 2019, più del 50% del budget mondiale per il marketing è stato usato per marketing digitale, una percentuale destinata a salire al 68% nel 2024, per un valore di quasi 650 miliardi di dollari. Non c'è dubbio che il marketing digitale sia destinato a scalzare quello tradizionale, sia perché è più efficiente (individui raggiunti per unità di spesa) sia perché è più efficace (percentuale di individui raggiunti che acquistano il prodotto).

Le tecniche digitali hanno completamente rivoluzionato il marketing. Con esse, innanzitutto, si possono disseminare le pubblicità tradizionali su media e piattaforme diverse, raggiungendo con pochi click 10, 100 o 1000 volte più persone. Risultato: aumenta moltissimo la frequenza di esposizione al marketing da parte di potenziali consumatori. Ma non conta solo la frequenza di esposizione, pur fondamentale; contano anche la tempistica e il tipo di esposizione. Un conto è ricevere un messaggio pubblicitario generico in orario casuale; un altro conto è riceverne uno molto specifico proprio quando del prodotto pubblicizzato si ha probabilmente bisogno. Per esempio, in relazione ai sostituti del latte materno, la pubblicità può arrivare alla madre all'inizio della gravidanza, oppure all'approssimarsi del parto, oppure dopo 2-3 giorni dalla nascita quando possono insorgere le prime difficoltà con l'allattamento. E il contenuto del messaggio può essere adattato ai sentimenti, alle ansie, alle paure o addirittura alla situazione di ogni singola mamma.

Come fanno le ditte a inviare il messaggio pubblicitario giusto al momento giusto? Io non uso nessun tipo di social network, ma chi li usa posta dei *like* e/o dei commenti, oppure condivide dei post con altri, mostrando in questo modo un interesse per un certo argomento. Oppure diffonde una notizia del tipo: ho un ritardo delle mestruazioni, vado a fare un test di gravidanza. O entra in un negozio di prodotti prenatali e acquista un vestito per la gravidanza; il sensore (tipo google maps) del suo cellulare e la sua carta di credito se ne accorgono immediatamente. Questo fa sì che spesso le ditte sappiano che una donna è incinta prima che lo sappiano il suo partner e i suoi genitori. Quando la mamma inizia ad allattare può scrivere alle sue amiche o sul suo profilo facebook che i frequenti risvegli notturni la disturbano perché non vi era preparata, oppure che sente le mammelle molto tese e i capezzoli doloranti. La pubblicità giusta non tarda ad arrivare. Queste pubblicità hanno un nome tecnico in inglese, *boosted posts*, e sono prodotte da algoritmi automatici che operano sulla base del comportamento digitale del consumatore.

Poi ci sono i *dark posts*, detti anche *dark ads* o *unpublished posts*. Nomi inquietanti, vero? Anche queste pubblicità si adattano al profilo del potenziale consumatore, ma operano indipendentemente dalla ditta cui il marketing si riferisce, non appaiono cioè nella cosiddetta *advertiser's timeline*, quella che, per esempio, fa apparire un piccolo riquadro pubblicitario pertinente ogni volta che facciamo una ricerca con google, oppure che interrompe con uno spot pubblicitario la nostra sessione su youtube. Inoltre, i *dark posts* non sono visibili a nessun altro se non al potenziale consumatore bersaglio del messaggio pubblicitario. I *dark posts* sono usati per diminuire il volume della pubblicità riconoscibile e per dare l'impressione che la ditta si occupa personalmente di te, consumatore che ha ricevuto quel messaggio.

Video, audio e *podcast* digitali sono spesso sviluppati in modo tale da occultare all'utente il fine pubblicitario. Il prodotto pubblicizzato vi può apparire solo come se fosse casualmente piazzato nell'ambiente o nel discorso, oppure vi può essere un semplice *endorsement*. L'idea è creare un sentimento positivo ed evitare reazioni critiche o negative da parte dell'utente. È la tecnica usata

dai cosiddetti *influencer*, che possono prestare i propri servizi a molteplici ditte. Ma ci sono anche *influencer*, o *blogger*, pagati da una singola ditta, oppure per un singolo prodotto. Molto note sono le mamme *influencer* pagate, e formate, da Danone (il secondo produttore mondiale di formula infantile, dopo Nestlé) e presenti in moltissimi paesi di tutti i continenti.

Regolamentare il marketing digitale è difficile e complicato, sia per ragioni politiche (manca la volontà di farlo in un contesto sempre più neoliberale) che tecniche. Per definizione, infatti, questo marketing è transfrontaliero. Una legge nazionale serve a poco, e forse anche una legge per l'Unione Europea; ci vorrebbero accordi e regolamenti globali di non facile elaborazione e implementazione. Inoltre, gran parte di questo marketing non è visibile, e quindi controllabile, perché è personalizzato e raggiunge solamente la persona bersaglio. Se non è questa persona a bloccarlo (e non è facile) o a denunciarlo, anche leggi e regolamenti globali potrebbero non avere effetti.

A cura di Adriano Cattaneo

1. Scope and impact of digital marketing strategies for promoting breastmilk substitutes. WHO, Geneva, 2022 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046085>
2. How the marketing of formula milk influences our decisions on infant feeding. WHO and Unicef, Geneva, 2022 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240044609>
3. <http://www.ibfanitalia.org/cosa-e-il-codice/#:~:text=Il%20Codice%20Internazionale%20per%20la,informazioni%20corrette%20circa%20l'allattamento>

Terapia genetica dai costi esorbitanti, interessi dell'industria e diritto alla salute

Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec) è il farmaco più costoso al mondo: 2.125.000 di \$. È indicato per la terapia di alcuni tipi di atrofia muscolare spinale (Spinal Muscular Atrophy, SMA). Si tratta di un gruppo di rari disordini genetici a danno dei motoneuroni spinali e che in Europa colpiscono 550-600 bambini ogni anno. Il farmaco è somministrato un'unica volta nella vita del paziente ed è stato concepito per affrontare la causa genetica della malattia e sostituire la funzione del gene SMN1 mancante o non funzionante. Molto è stato scritto sul prezzo del farmaco, le incertezze sull'efficacia e le strategie degli stati per facilitare l'accesso al trattamento nei paesi ad alto reddito. Per chi è interessato ad approfondire l'argomento, consiglio la lettura di un recente report AIFA[1] e di un articolo sull'efficacia e i costi dei farmaci per il trattamento della SMA.[2] Meno attenzione ha ricevuto il dilemma affrontato dalle famiglie, dai decisori e dai sistemi sanitari nei paesi a medio reddito. Per questo, mi pare interessante ripercorrere un articolo che analizza la saga del farmaco in Brasile.[3]

L'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento di pazienti con SMA risale al 17 agosto 2020 ed è basata sui dati a disposizione: tre studi a braccio singolo che hanno riguardato un totale di 48 pazienti. Nonostante l'autorizzazione, molte incertezze riguardano la sicurezza a lungo termine e l'efficacia clinica della terapia, per cui, in assenza di prove convincenti, l'autorità brasiliana che regola il prezzo del rimborso del farmaco (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED), ha stabilito un prezzo, 531.173 \$, corrispondente al 77% in meno del prezzo richiesto dall'azienda. Non è stato solo il Brasile a chiedere una sostanziale riduzione del prezzo. Similmente, altri sistemi sanitari di paesi ad alto reddito, basandosi sulle limitate prove cliniche, hanno chiesto una riduzione dal 50% al 90% del prezzo stabilito dal produttore. Tuttavia, nel marzo 2021, dopo il rigetto del primo ricorso contro la decisione sul prezzo, Novartis, il produttore del farmaco, ha rilasciato una dichiarazione pubblica sostenendo che il prezzo con cui il farmaco veniva autorizzato era commercialmente impraticabile "in considerazione dei costi di ricerca e sviluppo, produzione, logistica e distribuzione". L'azienda ha poi fatto appello al consiglio del CMED, decidendo di non commercializzare il trattamento in Brasile ed esortando le autorità a

considerare il valore innovativo della terapia. A gennaio 2022, il caso non era ancora risolto e il farmaco rimane, almeno ufficialmente, non disponibile in Brasile.

Nel frattempo, mentre era ancora in corso la valutazione della terapia genica, le famiglie di bambini affetti da SMA, basandosi sul diritto costituzionale alla salute, hanno citato in giudizio il governo per ottenere l'accesso immediato al farmaco. Questo tipo di contenzioso sanitario si verifica in molti paesi in cui un quadro giuridico di "diritto alla salute" si scontra con risorse governative limitate. Le azioni legali possono contribuire ad aumentare le disuguaglianze forzando l'allocazione di risorse per spese non pianificate nell'ambito di un budget già limitato, ponendo un dilemma etico per il pagatore. I gruppi di difesa dei pazienti e gli studi legali, spesso finanziati da aziende farmaceutiche, supportano le famiglie nel processo di citazione in giudizio per la copertura governativa di una terapia, in particolare di un farmaco ad alto prezzo. È stato riscontrato che i giudici si pronunciano frequentemente a favore dei pazienti e delle loro famiglie e così è stato: i tribunali hanno obbligato il Ministero della Salute a fornire alle famiglie dei pazienti le risorse per importare la terapia a prezzi notevolmente superiori a quelli approvati nel Paese. I casi giudiziari sono stati accompagnati da una campagna mediatica intensamente politicizzata e concertata, con celebrità che si sono battute per l'approvazione normativa e il rimborso del farmaco. La tassa di importazione per la terapia è stata revocata prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio e due progetti di legge attualmente al Congresso brasiliano propongono la fornitura obbligatoria di onasemnogene abeparvovec da parte del Ministero della Salute senza alcuna valutazione sanitaria, anche se quest'ultima è un passaggio obbligatorio per qualsiasi medicinale o tecnologia da incorporare nel Sistema Sanitario brasiliano.

Com'è andata a finire? Dall'ottobre 2021 al gennaio 2022, le decisioni dei tribunali hanno obbligato il Ministero della Salute a finanziare il trattamento di 46 pazienti con onasemnogene abeparvovec, per un costo totale di 79 milioni di \$. Il costo medio del farmaco per paziente, 1,7 milioni di \$, è più del triplo del prezzo massimo approvato dal CMED brasiliano. Le cause contro gli stati e i piani di assicurazione sanitaria privata hanno comportato ulteriori mandati di pagamento, tra cui per bambini di età superiore ai 2 anni per i quali la terapia non è indicata. Si tratta di un'occasione perduta: al prezzo approvato dal CMED le risorse spese dal Ministero della Salute per trattare 46 pazienti sarebbero state più che sufficienti per curare tutti i bambini nati con SMA di tipo 1 in Brasile in un anno (189 pazienti), oppure per procurare 4,3 milioni di dosi di vaccino COVID-19, e corrispondono al 3,8% dell'intera spesa farmaceutica del Ministero della Salute nel 2020. Il Brasile dispone di un sistema sanitario universale con quadri normativi, tariffari e di rimborso attentamente progettati per fornire l'accesso ai farmaci alla sua popolazione, gestendo al contempo risorse limitate. Il mandato del CMED è di garantire che i prezzi siano commisurati ai benefici dei farmaci entro i limiti dell'accessibilità economica. Il produttore del farmaco non ha rispettato la decisione sui prezzi dell'autorità di regolamentazione brasiliana e, attraverso le famiglie dei pazienti, ha beneficiato di una combinazione di vie giudiziarie, sforzi per modificare la legislazione e un'ampia presenza sui media, per promuovere una narrazione secondo cui le politiche dei prezzi sono responsabili della limitazione dell'accesso dei pazienti ai farmaci innovativi.

Questo caso mostra come il sistema normativo e tariffario di un Paese possa essere reso inefficace e l'intero sistema sanitario minacciato quando potenti multinazionali farmaceutiche non rispettano i principi su cui si basa e il sistema giudiziario facilita inavvertitamente una strategia industriale che sfrutta le vulnerabilità della governance del Paese. I problemi di sostenibilità dei farmaci innovativi sono enormi e ci riguardano direttamente. Secondo la FDA, l'agenzia regolatoria statunitense, dal 2025 ogni anno saranno approvate circa 15 terapie geniche. Se i costi imposti saranno simili a quello di Zolgensma, una stima al ribasso prevede che in 13 anni la spesa raggiungerà i 195 miliardi di \$ per trattare 97.500 pazienti, lo 0,03% della popolazione USA. La spesa riguarderà solo una piccola parte della popolazione affetta da malattie rare, dato che questi farmaci innovativi raramente sono curativi e le malattie rare sono circa 7000. Per fare un confronto, nel 2016 la spesa

farmaceutica per i 324 milioni di statunitensi è stata di circa 330 miliardi di \$.

A cura di Luca Iaboli

1. Report tecnico AIFA. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). 12 luglio 2021
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma_Report_Tecnico_12.07.2021.pdf
2. Darrow JJ, Sharma M, Shroff M, Wagner AK. Efficacy and costs of spinal muscular atrophy drugs. Sci Transl Med 11 novembre 2020 <https://shared-assets.adobe.com/link/09e98a7b-4f8b-4229-42d0-e833a2ce5cba>
3. Ivama-Brummell AM, Wagner AK, Pepe VLE et al. Ultraexpensive gene therapies, industry interests and the right to health: the case of onasemnogene abeparvovec in Brazil. BMJ Global Health 2022;7:e008637
<http://informe.ensp.fiocruz.br/assets/anexos/9b9629d8162fd2b2cf1e4dfecff8f24d.PDF>

Screening mammografico personalizzato: il protocollo MyPeBs

Se gli screening di massa presentano discutibili esiti (G. Welch, Jama Surgery 2022, commentato nella [Lettera di aprile 2022](#)), passare a una selezione dei soggetti da sottoporre allo screening è il primo passo per migliorarne l'efficacia. La Commissione Europea sta promovendo MyPeBS (www.mypebs.eu), coordinato da UNICANCER, una rete francese di istituti oncologici. Si tratta di uno studio che confronta le attuali modalità di screening, in cui è l'età l'unico criterio di scelta delle donne da sottoporre a mammografia, con una modalità personalizzata che considera le caratteristiche delle donne. L'assegnazione a uno dei due gruppi è casuale. Per le donne del secondo gruppo la valutazione personale del rischio di sviluppare cancro della mammella avviene mediante:

- Anamnesi personale e familiare
- Valutazione radiologica della densità mammaria
- Analisi del DNA ottenuto da un campione di saliva.

Il rischio personalizzato viene stratificato a 4 livelli a cui corrisponde una diversità nello screening proposto.

Livello di rischio	Mammografia	Ecografia	Risonanza magnetica
Basso	Dopo 4 anni		
Medio	Ogni 2 anni	Ogni 2 anni	
Alto	Ogni anno	Ogni anno	
Molto alto	Ogni anno		Ogni anno fino a 60 a.

Tabella liberamente tratta dal dépliant illustrativo dello studio distribuito nelle aziende sanitarie

Lo studio è in preparazione dal 2018, l'arruolamento è stato avviato nel novembre 2021 ed è in programma l'inclusione di 85.000 donne in Belgio, Francia, Israele, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna e Stati Uniti. La fase di inclusione ha una durata prevista di 2 anni e mezzo, il follow up di 4 anni. L'inclusione è per le donne fra i 45 e i 70 anni, esenti da storia di cancro mammario e da precedente valutazione di alto rischio di sviluppare tale tumore. A oggi sono state arruolate circa 30.000 donne. Di questo progetto avevamo scritto, criticandolo, nelle lettere di [dicembre 2019](#) e [gennaio 2020](#).

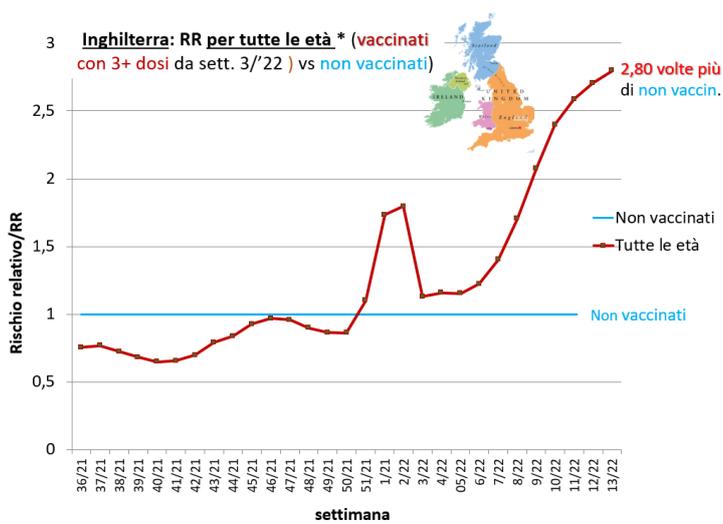
Mariolina Congedo

Altre prove che la protezione vaccinale dall'infezione da SARS-CoV-2 si negativizza nel tempo (e quella da COVID grave si riduce...)

In premessa al mio articolo nella Lettera 103 chiedevo a una collega, che aveva destinato ingiurie a mie argomentazioni, di esprimere critiche scientifiche di merito: se per me convincenti, le avrei accolte pubblicamente, altrimenti avrei risposto nel merito. In carenza di argomenti, chiedevo una ritrattazione, e ho atteso. Purtroppo chi si occupa della pagina FB dei NoGrazie mi ha comunicato: *“Mi spiace, ma sulla pagina FB dei NoGrazie il commento di Claudia Paoli è sparito. Non è stato possibile accedere alla sua pagina FB perché ha bloccato l'accesso”*. Spiace anche a me che la collega non abbia accettato un confronto, né ritirato gli insulti. Per il futuro, ribadisco di essere interessato a discussioni costruttive, ma che sarò tempestivo nel reagire a ingiurie o diffamazioni.

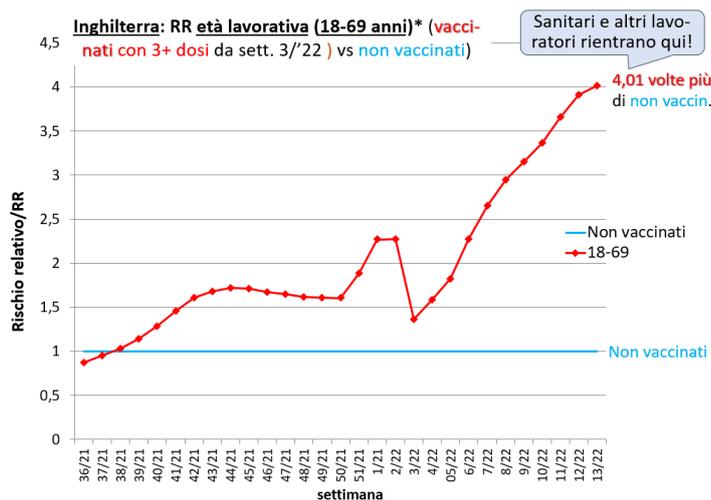
Proseguo comunque presentando nuove prove sulla progressiva inversione della protezione vaccinale dall'infezione, elemento decisivo per la sanità pubblica e per togliere giustificazione e legittimità costituzionale agli obblighi.

Anzitutto, miglioro la presentazione del trend di crescita dei casi positivi nei vaccinati basato sui dati inglesi (almeno fino a che l'UK Health Security Agency ha annunciato di non pubblicare più la tabella con i dati da cui ho ricavato i grafici, a partire dalla settimana 14/2022).
[1]



* Rapporti standardizzati in base alla distribuzione per età della popolazione inglese

La slide qui sopra presenta i dati in modo più corretto, con una standardizzazione in base alla distribuzione per età della popolazione.



* Rapporti standardizzati in base alla distribuzione per età della popolazione inglese

Ancor più informativa è la progressione dei casi positivi tra i vaccinati (che oltretutto dalla settimana 3/2022 sono solo quelli con almeno 3 dosi) nelle sole classi di età 18-69, in cui si collocano quasi tutti i lavoratori della Sanità, anche qui correggendo la slide della Newsletter 103 in base alla standardizzazione per età. In tal caso **l'aumento di casi positivi (diagnosi) tra i vaccinati con booster è ancora maggiore:**

4,01 volte rispetto ai non vaccinati.

Qualche metodologo potrebbe osservare che non si tratta di un'analisi multivariata,

che però non possiamo fare, non disponendo per ora di tante informazioni. Tuttavia è verosimile che un trend imponente come quello illustrato si manterrebbe nella sostanza anche dopo aver attuato le ulteriori correzioni.

Ciò riconferma il paradosso dell'obbligo vaccinale verso i sanitari, motivato da una presunta tutela dei loro assistiti. I dati reali mostrano invece che **a distanza di mesi dall'ultima dose i vaccinati con almeno 3 dosi sono fonti potenziali di infezione molto maggiore dei non vaccinati, con**

rischi maggiori proprio per i più fragili, che le leggi sull'obbligo si propongono di proteggere.

Le nuove acquisizioni scientifiche dovrebbero portare al superamento di obblighi ormai del tutto privi di supporto di prove e di senso, e penso che i NoGrazie dovrebbero partecipare di più a questo dibattito strategico e sostenerne le implicazioni.

Si ribadisce che, in ambienti considerati ad alto rischio di trasmissione, tamponi antigenici ripetuti ogni 5-7 giorni darebbero ragionevoli garanzie di bassa contagiosità,[2-4] comunque ben superiori a quelle fornite, allo stato delle conoscenze, da queste rivaccinazioni ogni 6-12 mesi, ammesso e non concesso che siano accettabili e sostenibili.

Riprendo ora il tema dell'evanescente protezione vaccinale nell'era di Omicron, poiché quanto sostenuto nelle ultime Lettere sull'efficacia che svanisce rapidamente sino alla negatività delle vaccinazioni nei bambini di 5-11 anni parrebbe ridimensionato da un recentissimo studio italiano dell'ISS, pubblicato su Lancet.[5] Si tratta di un'analisi retrospettiva nazionale su dati individuali di tutti i bambini italiani (con aggiustamento per fattori individuali e di contesto), di gran lunga lo studio più vasto e l'unico pubblicato fuori dagli USA, nell'era di Omicron, con monitoraggio dal 17 gennaio al 13 aprile 2022.

Le conclusioni non sono trionfistiche, ammettendo che nei 5-11enni la vaccinazione ha un'efficacia pratica (VE) inferiore rispetto a individui ≥ 12 anni e che la protezione verso l'infezione decresce dopo il completamento del ciclo primario. Per la precisione, la VE dichiarata verso l'infezione ha un picco (!) del 38,7% tra 0 e 14 giorni dal completamento, per scendere al 21,2% "tra 43 e 84 giorni". La protezione dichiarata verso la COVID grave è del 41,1%.

Purtroppo questi per altro miseri risultati sovrastimano e distorcono gravemente quelli reali.

Anticipo qui una critica che invierò con lettera a Lancet.

Non mi riferisco ai fragili motivi proposti dall'ISS per vaccinare i bambini "nel loro interesse, *by preventing severe and persistent COVID-19*".[5] Fragili perché Omicron dà solo eccezionalmente forme gravi nei bambini: anche la MIS-C è 13-14 volte meno frequente rispetto ai già rari casi associati con Delta e Alfa,[6] con 3,8 casi per 100.000 persone, e meno gravi (ricoveri relativamente brevi, con poca se non nulla necessità di vasopressori e di ventilazione meccanica, almeno in Israele). [6] E perché il Long-Covid infantile in paesi ad alto reddito è sostanzialmente una montatura.[es. 7] Anche quanto l'ISS dichiara sul fatto che "*Very few patients were admitted to an ICU ... all ... unvaccinated*"[5] non è più vero, dato che nei Bollettini ISS delle ultime tre settimane i bambini 5-11 anni vaccinati sono finiti in terapia intensiva due volte più dei non vaccinati (benché, con numeri così piccoli, potrebbe trattarsi di un caso).

Mi riferisco invece al presunto "*benefit to the general population by reducing SARS-CoV-2 onward transmission to other age groups*".[5]

Esaminiamo infatti i dati settimanali, pubblicati da mesi proprio nei Report estesi ISS,[8] che riporto negli incontri di *InfoVax Evidence Based e strategie antiCOVID-19*,[9] consultabili anche dai Comunicati Stampa GIMBE, di cui ho stralciato alcune mie slide in precedenti Lettere. Elaborazioni comparative dei dati mostrano che, **dalla settimana del 23 marzo, le infezioni nei bambini italiani vaccinati con due dosi hanno superato costantemente in percentuale quelle dei non vaccinati**, fino al Bollettino del 22 giugno compreso.

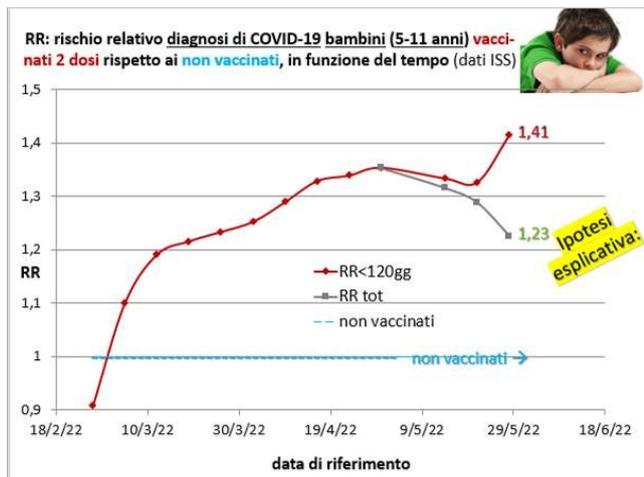
Le differenze con i risultati della pubblicazione ISS,[5] che rendono fuorviante il messaggio veicolato, ritengo si spieghino così:

- 1 quanto riporto da mesi si basa sui dati (ISS, AGENAS, Comunicati GIMBE con relativi istogrammi) che partono dal Bollettino ISS del 16 marzo, e mostravano già la negativizzazione della VE sull'infezione dalla settimana successiva, del 23 marzo. L'efficacia negativa nei bivaccinati è proseguita fino al Bollettino del 22 giugno, pur attenuandosi per i motivi discussi

al punto 3. Invece l'ISS su Lancet[5] parte con il follow-up dal 17 gennaio, con i primi bambini vaccinati con 2 dosi (dati non resi pubblici sulle fonti che consulto), monitorati nel periodo di “luna di miele” con il vaccino, delle prime settimane/mesi, e interrompe il follow-up il 13 aprile, cioè poco dopo l’inizio della negativizzazione (Bollettini del 23 marzo, 30 marzo, 6 aprile...)

2 Comunque l'ISS non dichiara tale inizio di negativizzazione, e mantiene la pratica abituale di presentare “medie pesate di periodo”, anziché gli andamenti settimanali (coerenti e progressivi), che avrebbero reso l’andamento più chiaro. Si veda infatti la retta in lieve discesa con cui l'ISS unisce nella Fig. 3 [5] i giorni dal 43 all’84 (perché non dettagliare periodi quattordicinali, come aveva fatto fino a quel momento?!), che oggettivamente mascherano il fatto che nei giorni **dal 23 marzo alla fine del follow-up pubblicato i suoi stessi dati mostravano già efficacia negativa dei vaccini nei bambini.**

3 Per finire, penso che l’attenuazione marcata della VE negativa nei bambini 5-11 anni che si nota nelle ultime settimane fino al Bollettino del 28 giugno [5] sia dovuta a un artefatto, che avevo



iniziato a illustrare nella slide accanto e che diventa clamorosamente evidente nella Tab. 4A dell’ultimo Bollettino pubblicato.[10] La suddetta Tabella 4A mostra un fatto “miracoloso”/imbarazzante, controintuitivo e del tutto inverosimile: nella colonna, di recente comparsa, dei ben 436.226 bambini di 5-11 anni che hanno superato i 4 mesi (>120 gg) dalla 2a dose di vaccino, non si sarebbe registrata alcuna diagnosi di COVID-19!

Chiaro che se questi dati *miracolosi* (zero diagnosi, con le varianti B.2, B.4 e B.5! su quasi 440 mila bambini!) si sommano alle

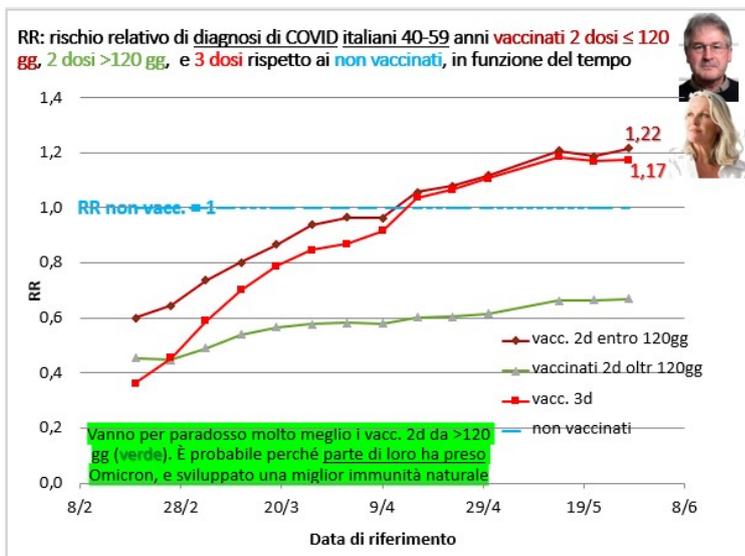
diagnosi dei vaccinati da ≤ 120 gg (che in teoria dovrebbero essere più protetti, anche alla luce dello studio ISS su Lancet [5], mentre, questi sì, continuano a infettarsi più dei non vaccinati...), la media delle diagnosi sui vaccinati si abbassa, ed è proprio ora tornata a incrociare i livelli dei non vaccinati.

Insieme al professore di fisica e matematica Gianni Malatesta, però, pensiamo alla spiegazione più probabile: i bivalenti da più di 4 mesi... si sono semplicemente fatti la Omicron, ricavandone una protezione notoriamente più robusta e duratura di quella di una 3a dose di vaccino.

Domanda: come mai questa infezione non verrebbe registrata? Penso per almeno tre motivi:

- 1 moltissime Omicron sono asintomatiche, e il residuo di protezione anticorpale da ciclo vaccinale di base può rendere ancor più probabile per questi bambini il fatto di contrarla in forma asintomatica
- 2 Per i motivi di cui al punto 1), anche chi sviluppa sintomi ne sviluppa in genere pochi, e le famiglie – convinte di aver protetto i bambini con le due dosi – non pensano alla COVID-19, ma a qualche altra banale malattia respiratoria
- 3 Alcuni bambini, con sintomi magari più marcati, fanno venire dubbi. Il mio sospetto è che in questi casi le famiglie possano effettuare qualche tampone casalingo, che potrebbe risultare positivo. Ma a quel punto non avrebbero incentivi a dichiarare la positività, affrontando quarantene, rinvio di vacanze programmate, ecc., e potrebbero pensare: “ho fatto tutto il possibile, le due vaccinazioni richieste! A questo punto il bambino anche se l’ha presa non sarà contagioso, o lo sarà molto meno...”. Dunque, se ne stanno zitti!
Invece, in molte famiglie di bambini non vaccinati (chi non li ha vaccinati finora è perché non vuole), può prevalere l’incentivo opposto. Queste famiglie hanno infatti più convenienze a

dichiarare l'infezione, perché così almeno si guadagnano un po' di mesi senza lo stress di dover difendere i figli dalle "spinte gentili" a farli vaccinare *elargite* dal sistema sanitario, sociale e dalle istituzioni.



Per finire, il problema della negativizzazione della VE anche in Italia non si limita ai bambini, ma si sta presentando anche in altre classi di età. A titolo di esempio, ecco la situazione dei 40-59enni.

In questi adulti si sta assistendo a un declino accentuato anche della protezione rispetto ai ricoveri, come mostra l'evoluzione del rischio relativo di ricovero ricavabile dalla sequenza delle Tabelle 5 dei Bollettini ISS

(NB: è comunque in atto in varia misura anche in altre classi di età una progressiva erosione dei vantaggi

iniziali, rispetto alle forme di COVID-19 grave, benché tali specifici vantaggi siano tuttora presenti).

Rischi relativi settimanali delle protezioni da ospedalizzazioni e da ricoveri in terapie intensive (TI) dei vaccinati vs non vaccinati italiani nella fascia di età 40-59, riportati nelle sequenze settimanali delle Tabelle ISS*

Settimana	OSPEDALIZZAZIONE		RICOVERI in TI	
	Non vaccinati vs vaccinati con ciclo completo ≤ 120gg	Non vaccinati vs vaccinati con ciclo completo + dose aggiunt / booster	Non vaccinati vs vaccinati con ciclo completo ≤ 120gg	Non vaccinati vs vaccinati con ciclo completo + dose aggiunt / booster
19/01/2022	13,8	9,4	27,6	32,2
26/01/2022	9,1	7,7	21,3	21,3
02/02/2022	6,8	7,4	21,3	17,8
09/02/2022	5,1	6,9	15,1	16,3
16/02/2022	3,8	5,8	8,8	12,2
23/02/2022	3,0	5,4	5,4	10,3
02/03/2022	2,6	5,3	3,6	10,7
09/03/2022	2,3	4,9	2,5	8,9
16/03/2022	2,2	4,6	2,0	6,8
23/03/2022	2,0	4,0	2,0	5,3
30/03/2022	1,8	3,3	2,0	4,4
06/04/2022	1,6	2,5	1,7	3,2
13/04/2022	1,6	2,3	1,8	3,7
20/04/2022	1,4	2,0	2,4	3,4
27/04/2022	1,4	2,0	3,7	3,1
04/05/2022	1,2	1,8	3,1	3,1
11/05/2022	1,2	1,7	3,3	2,9
18/05/2022	1,2	1,5	2,4	2,0
25/05/2022	1,2	1,5	2,4	2,0
31/05/2022	1,1	1,3	2,2	2,2
08/06/2022	1,0	1,4	1,5	2,2
15/06/2022	0,9	1,5	2,0	2,5
22/06/2022	0,9	1,6	2,0	3,3
28/06/2022	0,8	1,6	0,7	2,0
Declino del rischio relativo dal 19/1 al 28/6: rapporto tra i valori della prima e dell'ultima riga. Ad es. 17,3x significa che il RR 13,8 si è ridotto di 17,3 volte dal 19/1 fino al RR 0,8 del 28/06/22	17,3 x	5,9 x	39,4 x	16,1 x

A cura di Alberto Donzelli

1. [COVID-19 vaccine surveillance report - week 13 \(publishing.service.gov.uk\)](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1066759/Vaccine-surveillance-report-week-13.pdf) Oppure: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1066759/Vaccine-surveillance-report-week-13.pdf
2. [Comparison of SARS-CoV-2 Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction and BinaxNOW Rapid Antigen](#)

- [Tests at a Community Site During an Omicron Surge: A Cross-Sectional Study: Annals of Internal Medicine: Vol 175, No 5 \(acpjournals.org\)](#)
3. [Longitudinal Assessment of Diagnostic Test Performance Over the Course of Acute SARS-CoV-2 Infection | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic \(oup.com\)](#)
 4. Cosentino M. Vaccini e tamponi: chi rischia cosa? In F. Di Blasi (ed.), *Pandemia: invito al confronto* (Phronesis Editore: Palermo 2022).
 5. Sacco C, Del Manso M, Mateo-Urdiales A, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5–11 years in Italy: a retrospective analysis of January–April, 2022. *Lancet* 2022; published online June 30. [https://doi.org/S0140-6736\(22\)01185-0](https://doi.org/S0140-6736(22)01185-0).
 6. [Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel - PubMed \(nih.gov\)](#)
 7. [Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark \(LongCOVIDKidsDK\): a national, cross-sectional study - PMC \(nih.gov\)](#)
 8. [Epidemia COVID-19, 18 maggio 2022 \(iss.it\)](#) (v. Tab. 4A, con vaccinati con 2 dosi che hanno raggiunto il 35% di infezioni in più rispetto ai non vaccinati)
 9. [Gruppo Studi Info-Vax EB | CMSi \(cmsindipendente.it\)](#)
 10. [Epidemia COVID-19, 28 giugno 2022 \(iss.it\)](#)