

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. 105 – Luglio 2022

Effetti dell'esternalizzazione dell'assistenza sanitaria in Inghilterra

La privatizzazione e l'esternalizzazione dell'assistenza sanitaria sono parte di una tendenza comune a molti paesi. In Italia, questo processo è in atto da circa 20 anni e procede in maniera subdola e silenziosa: riducendo il budget, tagliando servizi e personale, allungando liste d'attesa, favorendo l'offerta privata, stimolando forme di assicurazione integrativa, concedendo maggiore autonomia alle regioni che vogliono procedere più celermente verso la privatizzazione.

Segue a pag. 2

Indice	
Effetti dell'esternalizzazione dell'assistenza sanitaria in Inghilterra	1
Agenzie regolatrici dei farmaci a noleggio?	2
Come le ditte convincono i gruppi di pazienti a vendere i loro prodotti	5
Analisi di costo-efficacia e bias di sponsorizzazione	6
Un programma strategico per la salute pubblica che sfidi quello dell'industria	7
Neurontin, ancora lui!	8
Con pandemia sale fiducia vaccini, per 9 su 10 sono sicuri, parola di Pfizer	10
Vaccini per Covid-19: conseguenze non volute di obblighi, green pass e restrizioni	10
I non vaccinati morirebbero sette volte di più? Sì... e No Dati fuori contesto si prestano a usi strumentali	11



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.

Effetti dell'esternalizzazione dell'assistenza sanitaria in Inghilterra

Segue da pag. 1

Non c'è stato bisogno di una riforma del SSN per esternalizzare e privatizzare, in Italia; ai nostri politici e governanti manca il coraggio. Da questo punto di vista, meglio l'Inghilterra, che una riforma privatizzatrice ha almeno avuto il coraggio di farla, nel 2012, col governo conservatore di David Cameron. Il suo "Health and Social Care Act" ha aperto alla concorrenza tra pubblico e privato per l'acquisto e la vendita di assistenza sanitaria, obbligando in pratica le autorità sanitarie locali a esternalizzare buona parte dei servizi. Ma, come sappiamo, i ricercatori inglesi tendono a contare e misurare. Un [articolo](#) pubblicato su *Lancet Public Health* analizza i tassi di mortalità tra 2013 e 2020, comparando la mortalità trattabile tra servizi pubblici e servizi esternalizzati. Mortalità trattabile definita come "morti che possono essere evitate con interventi sanitari tempestivi ed efficaci, compresi prevenzione secondaria e trattamenti". Trattandosi di uno studio osservazionale sui dati raccolti da 173 autorità sanitarie locali inglesi (Galles, Scozia e Irlanda del Nord escluse in quanto nazioni autonome dal punto di vista del sistema sanitario), i risultati sono stati standardizzati per età e sottoposti a regressione multivariata per ottenere la comparazione più robusta e accurata possibile rispetto a possibili fattori di confondimento. Risultato: un aumento annuale di un punto percentuale di esternalizzazione di servizi ai privati è associato a un aumento annuale dello 0,38% (0,22%-0,55%) della mortalità trattabile e a un aumento dello 0,29% (0,09%-0,49%) del tasso di mortalità per 100.000 abitanti nell'anno successivo. Questo aumento corrisponde a 557 (153-961) morti trattabili in più nel periodo considerato, probabilmente a causa di un declino nella qualità dell'assistenza sanitaria fornita. Conclusione: meglio pensarci bene prima di smantellare il SSN per mettere l'assistenza nelle mani del settore privato.

PS: si veda anche: [L'esternalizzazione dei servizi sanitari](#), di Marco Geddes da Filicaia

Agenzie regolatrici dei farmaci a noleggio?

In un recente articolo sul BMJ la giornalista Maryanne Demasi esplora i rapporti tra le agenzie regolatrici dei farmaci e le industrie farmaceutiche.[1] A sei agenzie di punta il BMJ ha posto una serie di domande riguardo a come sono finanziate, che trasparenza garantiscano quanto alle loro decisioni e ai dati in loro possesso, e quanto velocemente approvano i farmaci.

Sovvenzioni dalle industrie

Tutte le agenzie ricevono fondi dalle ditte farmaceutiche. La Food and Drug Administration (FDA) statunitense vede il suo budget finanziato per il 65% dalle ditte, l'EMA europea per l'89%, la Therapeutic Goods Administration (TGA) australiana per il 96%, la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) britannica per l'86%, la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) giapponese per l'85%, la canadese Health Canada (HC) per il 50,5%. Inizialmente la FDA era interamente finanziata dalle tasse dei cittadini, ma in seguito a una legge del Congresso USA del 1992, le industrie furono autorizzate a partecipare ai finanziamenti. Dal 1993 al 2016 i fondi delle industrie alla FDA sono aumentati di 30 volte. Nel corso degli anni questi finanziamenti sono cresciuti significativamente anche in altre agenzie. Ad esempio, l'EMA nel 1995 riceveva il 20% dei finanziamenti dalle industrie, attualmente riceve l'89%. Si tratta di un fenomeno 'su scala mondiale'.

Questi finanziamenti possono configurare dei conflitti di interessi (CdI), e una recente serie di scandali legati a procedure di dubbia validità quanto ad immissione in commercio di farmaci e strumenti medicali ha imposto approfondimenti al proposito. Il tasso di approvazione dei farmaci

da parte della TGA negli anni 2020-2021 è stato di 9 su 10. Un'analisi riguardante gli ultimi 30 anni effettuata negli USA rileva come a un aumento dei fondi delle industrie alle agenzie regolatrici è corrisposta una riduzione negli standard di prove scientifiche per le approvazioni da parte delle agenzie stesse, con danno ai pazienti. Il sociologo Donald Light, della Rowan University nel New Jersey, afferma riguardo a tali agenzie: "Non sono rigorose, non sono indipendenti, sono selettive e tengono per sé i dati".

Consulenti esterni

Le cose non migliorano se si estende la verifica ai gruppi di consulenti esterni alle agenzie regolatrici, che dovrebbero offrire un parere indipendente ed esperto. All'interno dei comitati statunitensi e britannici dedicati alla valutazione dei vaccini per il Covid-19 hanno operato professionisti che avevano legami economici con le industrie produttrici dei vaccini, legami ritenuti accettabili dalle agenzie regolatrici. Uno studio durato 15 anni ha rivelato che, di questi esperti, quelli che avevano contatti con una sola industria avevano maggiori probabilità di votare a favore del prodotto di quella industria.

Trasparenza e CdI

La TGA rende noti i nomi dei componenti del Comitato di Consulenza sui Vaccini, ma non i dati riguardanti precedenti ed attuali CdI economici e non economici. Nel 2020 alla TGA fu fatta richiesta ai sensi della Legge sulla Libertà di Informazione (FOI) e la TGA rese noti nomi e dettagli delle dichiarazioni finanziarie dei componenti. Una richiesta di dati più approfonditi fu rifiutata, scrive Maryanne Demasi, perché secondo la TGA si trattava di informazioni personali e quindi fuori dal FOI. I componenti del comitato furono quindi interpellati per posta elettronica, e fu chiesto loro se volessero pubblicare le loro dichiarazioni, ma non risposero. Inoltrarono invece la richiesta al TGA, che si rese disponibile a rendere noto che cinque dei dieci componenti avevano CdI, ma non comunicarono quali erano questi cinque ed affermarono che "si trattava di interessi che non davano luogo a conflitti". La TGA prevede l'esclusione di componenti dalle riunioni, in dipendenza dai CdI riferibili alla riunione specifica, ma non rende noti dettagli e motivi della esclusione. L'agenzia canadese HC non si avvale usualmente di esperti esterni per le sue valutazioni e il suo gruppo di valutatori è l'unico a non avere CdI, tra quelle interpellate dal BMJ. Le agenzie europea, britannica e giapponese pubblicano regolarmente online le liste dei loro componenti e le relative dichiarazioni di CdI. La FDA giudica i CdI sulla base di ogni riunione e può accordare deleghe alla partecipazione volta per volta.

Dati della ricerca

EMA e HC pubblicano buona parte dei dati delle sperimentazioni cliniche degli sponsor nel loro sito web. TGA invece, come altre agenzie, non riesamina i dati derivanti da tali ricerche per verificare quanto rilevato su ogni singolo paziente, ma si basa su sintesi fornite dagli sponsor farmaceutici, che tengono per sé l'intero set di dati. Ad esempio, per l'approvazione dei vaccini per il Covid-19 la TGA aveva esaminato i dati aggregati forniti dai produttori dei vaccini stessi. Joel Lexchin, ricercatore nel settore delle policy sui farmaci alla York University di Toronto fa notare come la TGA dovrebbe riesaminare l'intero set di dati, non basarsi su sintesi. Solo FDA e PMDA effettuano questo riesame dei dati a livello di ogni singolo paziente, ma non pubblicano spontaneamente i risultati.

Di recente un gruppo di più di 80 docenti e ricercatori facenti parte del "Public Health and Medical Professionals for Transparency" ha fatto causa alla FDA al fine di accedere ai dati completi usati per approvare la commercializzazione dei vaccini Pfizer per il Covid-19. La FDA ha replicato che il carico di lavoro era tale che poteva fornire informazioni al ritmo di 500 pagine al mese, ciò che avrebbe portato a completare il compito in 75 anni. Un giudice di un Tribunale Federale ha tuttavia imposto alla ditta di ottemperare in otto mesi. A quel punto Pfizer ha chiesto di essere esentata in quanto riteneva che si trattasse di informazioni esenti dal FOI, ma tale richiesta è stata rifiutata.

Approvazioni rapide

I finanziamenti da parte delle ditte farmaceutiche hanno portato a un aumento del personale delle agenzie regolatrici, e questo ha fornito un pretesto alle industrie per chiedere un'approvazione veloce delle richieste di commercializzazione dei farmaci, al punto da concordare una data limite per tale approvazione. Lexchin fa notare che si è creato un meccanismo per cui può accadere che gli operatori delle agenzie regolatrici lavorino a un ritmo elevato, con minore accuratezza; questo al fine di rispettare i limiti di tempo concordati, per il timore che un ritardo possa compromettere l'invio di fondi da parte degli sponsor. Si è visto che i farmaci approvati in questo modo sono poi ritirati più facilmente dal commercio per questioni di sicurezza, è più probabile che siano contrassegnati con un avviso di rischio per la salute, ed è anche più probabile che il produttore decida di eliminare uno o più formati di dosaggio del farmaco dopo la sua immissione in commercio. Inoltre, un processo di approvazione rapida può comportare l'applicazione di regole e misurazioni surrogate, tutt'altro che rigorose. Un esempio è l'approvazione dell'aducanumab per la malattia di Alzheimer, che ha un costo annuo di € 46.000 per paziente.[2] Nonostante un voto negativo da parte di tutti i componenti del comitato di esperti, la FDA aveva poi approvato il farmaco sulla base di un criterio surrogato, non adeguatamente validato, che misurava una diminuzione della proteina β -amiloide visibile. Si era infatti deciso che questo criterio potesse correlarsi con un criterio più valido, quello del miglioramento clinico. Tre componenti della commissione si dimisero per protesta, la decisione fu aspramente criticata su media e riviste mediche, il New York Times pubblicò un articolo investigativo, e due ospedali statunitensi si rifiutarono di adottare il farmaco.[3]

Courtney Davis, sociologo medico e politico al Kings College di Londra, afferma che le agenzie regolatrici dovrebbero ricevere fondi tramite una tassazione generale o un'imposta specifica applicata alle industrie farmaceutiche. Il finanziamento diretto, infatti, consente più facilmente alle ditte di configurare a proprio favore le policy e le priorità delle agenzie. Le industrie non devono avere voce in capitolo sugli obiettivi che le agenzie stesse devono raggiungere e sulla base dei quali devono essere valutate. Altrimenti si rischierebbero decisioni di approvazione sempre più rapide, anche per farmaci non giudicati terapeuticamente importanti per i pazienti.

Lo scambio di ruoli tra regolatori e collaboratori delle industrie

Si è osservato spesso come i professionisti operanti presso le agenzie regolatrici assumano in altri periodi ruoli di collaboratori con le stesse industrie che precedentemente regolavano. Ad esempio, nove su dieci dei commissari in servizio presso la FDA tra il 2006 e il 2019 hanno successivamente avuto ruoli collegati alle ditte farmaceutiche. Maryanne Demasi porta ulteriori esempi di CdI da parte di professionisti con ruoli di preminenza presso le agenzie regolatrici e di conseguenza riporta le proposte di coloro che vorrebbero una totale indipendenza delle agenzie regolatrici. Da varie parti si auspica che tutti i CdI nei componenti dei comitati di consulenza siano resi noti, unitamente all'ammontare delle cifre percepite da chi presenta CdI e il motivo per cui questi componenti non possono essere sostituiti da chi non ha CdI. Occorre verificare le motivazioni scientifiche su cui si basano i criteri usati per le approvazioni rapide, che devono ragionevolmente essere predittive dei risultati clinici che si vogliono raggiungere, come richiesto dagli standard della FDA. Nel momento dell'approvazione, le ditte devono avere già avviato gli esperimenti di conferma, di modo che non passi troppo tempo da quando il farmaco è stato approvato a quando si evidenzino effetti negativi tramite l'esperimento di conferma. Non risultano multe comminate dalla FDA per le ditte che non avviano immediatamente gli esperimenti di conferma; in alcuni casi di esperimenti di conferma che hanno avuto effetto negativo, la FDA non ha ritirato il farmaco approvato. Un esempio è quello del bevacizumab per il glioblastoma multiforme.[3]

Donald Light afferma che al momento non è possibile per medici e pazienti ricevere informazioni sicure dalle agenzie regolatrici dei farmaci. Data la situazione attuale, è opportuno che si istituiscano degli organismi non-profit come l'Istituto per la Qualità e l'Efficienza nelle Cure della

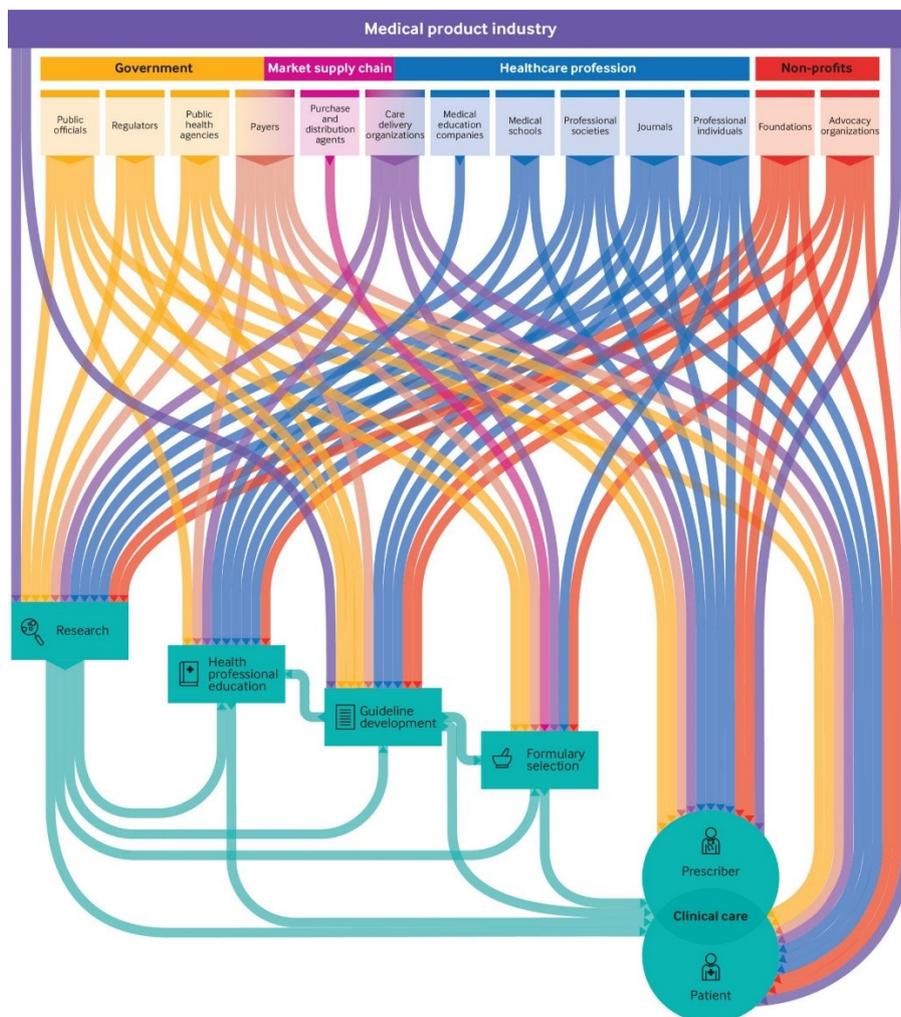
Salute, operativo in Germania, al fine di attuare valutazioni dei farmaci immessi in commercio che siano indipendenti dall'industria, rigorose, imparziali e trasparenti. In altri termini, secondo Light le agenzie di controllo dei farmaci vanno ora controllate anch'esse da un comitato esterno, con personale e finanziamenti propri, e che abbia la necessaria autorità. D'altra parte, gli stati hanno organismi di controllo indipendenti per la sicurezza aerea, perché non dovrebbero averli per farmaci e vaccini?

A cura di Silvio Loddo

1. Demasi M. From FDA to MHRA: are drug regulators for hire? *BMJ* 2022;377:o1538
2. Mahase E. FDA approves controversial Alzheimer's drug despite uncertainty over effectiveness. *BMJ* 2021;373:n1462
3. Lenzer J, Brownlee S. Should regulatory authorities approve drugs based on surrogate endpoints? *BMJ* 2021;374:n2059

Come le ditte convincono i gruppi di pazienti a vendere i loro prodotti

Segnalo un interessante webinar di PharmedOut del 3 febbraio 2022, in inglese con possibilità di sottotitoli.



Al minuto 3:18 un'introduzione di Adriane Fugh-Berman, la direttrice di PharmedOut. Si tratta di un progetto della Georgetown University, con l'obiettivo di promuovere una prescrizione basata su prove scientifiche, di garantire l'accesso a informazioni imparziali, e di educare i professionisti sanitari alle pratiche di marketing delle ditte farmaceutiche e di dispositivi sanitari.

Al minuto 9:38 la presentazione della canadese Sharon Bat: "Pharma Funding of patients and health advocacy groups - What the research says". Autrice di articoli e del libro "Health Advocacy, Inc.", da 25 anni studia lo stretto

legame tra le organizzazioni di pazienti e i finanziamenti del settore farmaceutico.

Al minuto 31:50, la toccante testimonianza di una madre, la cui figlia è affetta da una malattia rara, che racconta i tentativi delle ditte di spingerla a rappresentare i loro interessi.

Le organizzazioni dei pazienti sono solamente un frammento dei legami tra l'industria e l'ecosistema della salute (vedi immagine, tratta da Chimonas S et al. Mapping conflict of interests: scoping review. BMJ 2021;375:e066576, articolo di cui abbiamo scritto nella nostra Lettera di Dicembre 2021), ma basti questo dato a sottolinearne l'importanza: tra Canada e USA, su 7000 gruppi di pazienti, solo 12 non ricevono finanziamenti da aziende farmaceutiche. Buona visione: https://www.youtube.com/watch?v=PD_tBqHDouY&ab_channel=PharmedOut

Luca Iaboli

Analisi di costo-efficacia e bias di sponsorizzazione

Le analisi di costo-efficacia (CEA) sono condotte sempre più di frequente, specie negli ultimi 10 anni, ed entrano a far parte del dossier utile alla negoziazione sulla rimborsabilità e il prezzo di un nuovo prodotto, sia esso un farmaco, un dispositivo medico (DM) o una biotecnologia. In alcune realtà contribuiscono a definire i termini per la stipula delle polizze assicurative. L'esito di tali analisi contribuisce quindi all'impatto che i nuovi farmaci, DM e tecnologie esercitano anche sui costi e la sostenibilità dei sistemi sanitari, pertanto la loro affidabilità è di primaria importanza.

I dati finora pubblicati sulle CEA mostravano l'esistenza di bias di sponsorizzazione, ma erano limitati ad alcune categorie di farmaci/prodotti o risalivano al 2006. Un recente studio ha analizzato 8.192 CEA condotte tra il 1976 e il novembre 2021 per confrontare e valutare se sussistevano differenze tra le conclusioni delle CEA condotte da promotori profit rispetto a quelle condotte da promotori no-profit.[1] La base dati per l'analisi era rappresentata dal Tufts Cost-Effectiveness Analysis Registry, uno dei database più completi per le CEA (ne contiene più di 10.000) pubblicate su riviste peer reviewed. Per analizzare le CEA, lo studio ha valutato le seguenti variabili:

- Tipologia di promotore (industriale, pubblico, organizzazione no-profit, organizzazione sanitaria, organizzazioni professionali, senza sponsorizzazione o non dichiarata). Il promotore industriale era profit mentre le altre forme di promotore sono state considerate no-profit.
- ICER (Incremental cost effectiveness ratio) inteso come: costo incrementale per numero di anni di vita guadagnati come esito di un trattamento, aggiustati per la qualità di vita (QALY).

Oltre all'analisi dell'ICER è stata inoltre valutata la sua dimensione:

- Soglie di ICER: 50.000 \$, 100.000 \$ e 150.000 \$
- Patologia interessata dalla CEA (ICD10)
- Area geografica interessata: Nord-America, Europa, Asia centrale e Altri, intesi come Estremo Oriente e Pacifico, America Latina, Africa
- Guadagno in anni di vita rispetto ad altri parametri non temporali
- Disegno di studio (trial vs altro)
- Periodo di pubblicazione (tra il 1976-1999, tra il 2000-2009 e 2010-2021)
- Score di qualità attribuito dal registro, sulla qualità generale del metodo e del reporting, compreso tra 0 (basso) e 7 (alto).

Le CEA nascono per dimostrare se, rispetto al prodotto/intervento di confronto (controllo), il nuovo prodotto/intervento/trattamento è:

- più efficace e più economico (cost-saving);
- più efficace e più costoso;
- meno efficace e meno costoso;
- meno efficace e più costoso.

Lo studio è stato condotto su un totale di 8.192 CEA di cui 2.437 (30%) erano profit e 5.755 (70%) no-profit. Ne è risultato che il 71,7% delle CEA (n=5.877) mostravano che l'intervento era più efficace e più costoso del trattamento di confronto, un 20,9% (n= 1.715) che l'intervento era più efficace e più economico (quindi, faceva risparmiare rispetto al controllo usato come riferimento), nel 2,3% dei casi (n=190) l'intervento era meno efficace e meno costoso, mentre nel 5% delle CEA analizzate (n=410) si osservava che l'intervento, oltre a essere meno efficace, era addirittura più costoso dell'intervento usato per il confronto.

L'analisi si è poi concentrata solo sui CEA che presentavano i nuovi trattamenti come più efficaci e più costosi rispetto al controllo, sia perché risultati più frequenti, sia perché sono quelli che esercitano il maggior impatto sui sistemi sanitari e sulla loro sostenibilità. Per l'analisi sono stati usati modelli di regressione lineare multipla al fine di valutare l'associazione tra sponsorizzazione profit e dimensione dell'ICER. Ne è emerso che l'ICER nella CEA, quando sponsorizzata dall'industria, era inferiore del 33% rispetto a quello della CEA con promotore no-profit. Analizzando gli esiti per ICER aggiustato per QALY (\$/QALY), lo studio conferma che la maggior parte delle CEA profit (78,1%) presenta un ICER <50.000 \$ per QALY guadagnato, rispetto al 65,4% delle CEA no-profit; mentre, al contrario, le CEA profit che superano la soglia ICER di 150.000 \$ erano circa un terzo (7,3%) rispetto a quelle di natura no-profit (19,2%). Quello che emerge chiaramente dallo studio è quindi che le CEA profit, ossia promosse dall'industria, sono fortemente condizionate dalla loro natura e dall'interesse, e presentano una distorsione da sponsorizzazione che emerge anche dall'analisi per sottogruppi (per patologia, per disegno di studio). I dati emersi, seppur intuitivi, sono ora suffragati dallo studio che documenta la dimensione del fenomeno e che mostra che le differenze sono tutte statisticamente significative per i diversi valori soglia stabiliti: 50.000 \$ (adjusted odds ratio 2.06, CI 95% 1.82 to 2.33), 100.000 \$ (2.95, 2.52 to 3.44) e 150.000 \$ (3.34, 2.80 to 3.99). Le CEA sponsorizzate dall'industria hanno pertanto una probabilità significativamente maggiore di segnalare costi incrementali inferiori rispetto al valore aggiunto espresso come QALY. Un ulteriore elemento che emerge dallo studio è che le CEA di più scarsa qualità (score 0-≤3) sono promosse più di frequente da enti no-profit (12,3%) rispetto a enti profit (5,3%). Infine, tra gli elementi da considerare nell'analisi dei risultati del presente studio, il limite, segnalato, circa l'impossibilità di valutare l'adeguatezza del comparatore perché tale informazione non risulta disponibile sul Tufts Cost-Effectiveness Analysis Registry.

In sintesi, alcune agenzie regolatorie di paesi ad alto reddito come USA e UK conducono in autonomia le CEA avvalendosi, per le loro valutazioni, di un'informazione indipendente, priva del bias di sponsorizzazione. Tali enti regolatori, al tavolo in cui si discute della rimborsabilità e del prezzo del nuovo intervento, dispongono quindi di un maggior potere contrattuale, rispetto a paesi a basso reddito i cui elementi per la contrattazione sono invece in parte condizionati da CEA che hanno un'alta probabilità di presentare conclusioni con bias di sponsorizzazione. Ne deriva che, proprio nelle realtà che dispongono di minori risorse economiche destinate alla sanità, i bias di sponsorizzazione delle CEA producono gli effetti più distorsivi e dannosi.

A cura di Lucia Alberghini

1. Xie F, Zhou T. Industry sponsorship bias in cost effectiveness analysis: registry based analysis. *BMJ* 2022;377:e069573

Un programma strategico per la salute pubblica che sfidi quello dell'industria

Come i nostri lettori ormai sanno, Big Pharma, ma anche Big Tobacco, Big Food, Big Drink, Big Sugar, Big Formula, Big Tech etc, cioè tutto ciò che nel mondo anglosassone va sotto il nome di *corporations* e che noi chiamiamo compagnie transnazionali, usa una serie di strategie ben sperimentate, e ormai ben identificate e classificate, per influenzare le politiche di salute pubblica a proprio favore. Ne abbiamo scritto spesso, l'ultima volta nella lettera di aprile 2022 (*Come le*

compagnie transnazionali influenzano le politiche). Alla domanda “come contrapporsi alle strategie delle compagnie transnazionali?” risponde ora un articolo pubblicato su Lancet Global Health.[1] Gli autori propongono otto strategie:

1. Espandere la formazione in salute pubblica e le coalizioni. Rivolgersi a tutti gli operatori sanitari interessati, ma anche a non professionisti della salute motivati, soprattutto se riuniti in associazioni che si possano coalizzare tra loro.
2. Aumentare le risorse per il settore pubblico. Fare pressione sui governi perché assegnino la maggior parte delle risorse per la salute pubblica al settore pubblico e al settore privato non profit.
3. Collegarsi con e imparare dai movimenti sociali per favorire la solidarietà. Imparare dalle tattiche e dalle conoscenze politiche degli attivisti e delle loro organizzazioni, condividendo obiettivi e metodi di lavoro.
4. Proteggere chi opera per la salute pubblica dalle minacce dell’industria. Sviluppare a questo scopo un set di risorse per informare e sostenere operatori, ricercatori e altri attori di salute pubblica.
5. Sviluppare e applicare rigorose misure di salvaguardia contro i conflitti di interessi. Proteggere individui, organizzazioni e politiche di salute pubblica dall’influenza del mercato.
6. Monitorare le attività delle compagnie transnazionali ed esporle al giudizio pubblico. Raccogliere dati sulle loro attività e politiche in maniera sistematica, per renderli pubblici.
7. Smontare le argomentazioni delle compagnie transnazionali. Elaborare contro-argomentazioni che mettano in luce i determinanti commerciali della salute e della salute pubblica.
8. Fare leva su diversi interessi commerciali. Identificare interessi divergenti o tensioni tra i vari attori del mercato e usarli per indebolire le singole compagnie o le loro coalizioni.

Si tratta di una proposta iniziale, discutibile, migliorabile, espandibile, soprattutto da testare nella pratica agendo concretamente e apprendendo per prova ed errore; perché anche l’elaborazione e l’applicazione di strategie di salute pubblica sono una scienza.

A cura di Adriano Cattaneo

1. Lacy-Nichols J, Marten R, Crosbie E, Moodie R. The public health playbook: ideas for challenging the corporate playbook. Lancet Glob Health 2022;10:e1067-72

Neurontin, ancora lui!

Ho aderito a NoGrazie nel 2004 e uno degli argomenti che ho sentito per primo discutere riguardava il Neurontin (gabapentin). Si tratta di vicende note ma che vale la pena riassumere per i più giovani o per qualche no grazie distratto. Andiamo per ordine.

Registrato dalla FDA nel lontano 1993 come un semplice farmaco anti epilettico di seconda scelta, il Neurontin, su suggerimento della ditta produttrice, era spinto dai rappresentanti per un notevole numero di indicazioni non registrate, arrivando a gonfiare le vendite da 99 milioni di \$ nel 1995 fino a circa 3 miliardi di dollari nel 2004, quando entrarono in commercio gli equivalenti. Le ragioni di questa crescita smisurata sarebbero rimaste segrete se non fosse intervenuto David Franklin, giovane biologo fresco di dottorato ad Harvard. Impiegato dalla ditta produttrice, la Warner-Lambert, era stato licenziato per aver rifiutato di partecipare a una campagna di marketing off label (*Neurontin for every thing*) che riteneva non solo illegale, ma anche pericolosa per i pazienti. Una volta indossati i panni del *whistleblower* aveva, come si dice, vuotato il sacco.[1] Iniziava un lungo contenzioso per promozione scorretta. Dopo l’acquisizione della Warner-Lambert, la palla era passata a Pfizer che alla fine si dichiarava colpevole pagando una multa di 430 milioni di \$, di cui 24,6 milioni al *whistleblower*. [2]

Nel 2006, un gruppo di ricercatori, tra cui Lisa Bero, avevano analizzato le raffinate tecniche di promozione del Neurontin, definendole un'eseplare strategia di marketing dalle molte facce. Gruppi di esperti, eventi ECM spacciati come 'indipendenti', opinion leaders nazionali, esperti locali, tutti i canali erano stati usati per comunicare messaggi favorevoli agli svariati impieghi non registrati del farmaco. In parallelo, si commissionavano ricerche accomodanti sui benefici del farmaco e si incaricavano agenzie di comunicazione di produrre articoli che contrastassero gli studi negativi.[3] Nel gennaio 2009, un editoriale del NEJM titolava: "L'eredità del Neurontin: fare marketing attraverso la disinformazione e la manipolazione dei dati" (vedi Lettera n. 3, febbraio 2009). Incredibile la deposizione di David Franklin al processo dove cita le parole del direttore del marketing a un incontro con i rappresentanti del farmaco: "Voglio che andiate a vendere Neurontin ogni giorno ... sappiamo tutti che non faremo la grana con l'epilessia, bisogna andare dove ci sono i soldi, dove c'è da trattare il dolore, lì c'è il denaro ... pranzi sponsorizzati, programmi ECM, congressi, tutto quello che si vuole, ma non dimenticare il faccia a faccia con i singoli medici ... li dobbiamo essere, sussurrare alle loro orecchie ... Neurontin per il dolore, per i disturbi bipolari, in monoterapia, per ogni occasione ... non voglio sapere di pazienti che hanno abbandonato il Neurontin prima di essere arrivati a 4800 mg die, non ci si deve incasinare sulla tollerabilità, voi stessi lo proverete per poter affermare che è un farmaco fantastico."[4]

Nella Lettera 73 del settembre 2019 riportavamo le 'malefatte' dei nipotini del farmaco, i cosiddetti gabapentinoidi, ben più costosi, che fra il 2014 e il 2016 erano stati per così dire 'promossi' dal produttore con 509mila pagamenti a 51.000 medici USA per un totale di 11,5 milioni di \$ elargiti. Mentre, infatti, il generico gabapentin costava 87\$, le nuove formulazioni arrivavano a 2500\$. Molti medici li avevano prescritti come analgesici in alternativa agli oppiacei, non informati del fatto che creano dipendenza.[5]

Ma veniamo a oggi. La sconcertante notizia è riportata da JAMA: il gabapentin è sempre più implicato nelle morti per overdose.[6] In 5687 test tossicologici post mortem, nel 90% dei casi il farmaco si ritrovava associato a oppiacei, soprattutto fentanil di produzione illegale. Fra il 2009 ed il 2016 le prescrizioni off label sono aumentate da 13 a 27 per ogni 1000 beneficiari di assicurazione, e nella classifica dei farmaci più venduti negli USA nel 2019 il gabapentin appare al settimo posto. Tra gli innumerevoli impieghi, è usato illecitamente per amplificare l'effetto degli oppiacei e già alla fine del 2019 la FDA aveva messo in guardia sugli effetti di depressione dei centri respiratori di tale associazione. Il farmaco è stato implicato nei decessi per overdose in un caso su 10 e in un caso su 5 è stato indicato come causa di morte. I decessi per overdose in cui il farmaco è implicato sono quasi raddoppiati fra il 2019 e il 2020.

Giovanni Peronato

1. Peronato G. Quando un rappresentante vuota il sacco. R&P 2009;25:4-7
2. <https://www.nytimes.com/2002/03/14/business/whistle-blower-says-marketers-broke-the-rules-to-push-a-drug.html>
3. Steinman MA et al. Characteristics and impact of drug detailing for gabapentin. PLoS Med 2007;4:e134
4. Landefeld CS et al. The Neurontin legacy: marketing through misinformation and manipulation. N Engl J Med 2009;360:103-5
5. <http://www.nograzie.eu/wp-content/uploads/2020/02/Lettera-73.pdf>
6. Kuehn BM. Gabapentin increasingly implicated in overdose deaths. JAMA 2022;327:2387

Con pandemia sale fiducia vaccini, per 9 su 10 sono sicuri, parola di Pfizer

ROMA, 14 giugno 2022, 19:47 ANSACOM

Dopo la pandemia di Covid-19, è salita la fiducia degli italiani verso i vaccini: per 9 su 10 sono strumenti sicuri ed efficaci per contrastare le malattie infettive, per il 33% il livello di fiducia



durante la pandemia è aumentato, soprattutto negli uomini, nelle Regioni del Sud e tra la generazione Z. È quanto emerge dall'indagine sul livello di fiducia degli italiani nei confronti delle vaccinazioni, realizzata da The European House - Ambrosetti e dal Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Cnr), in collaborazione con SWG, presentata oggi a Roma nel corso di

un evento realizzato con il contributo non condizionante di Pfizer (grassetto non presente nell'originale).

Continua a leggere: https://www.ansa.it/canale_saluteebenessere/notizie/postit/Ambrosetti/2022/06/13/italiani-e-vaccini-unindagine-fa-luce-su-effetto-pandemia_b5968b1f-7542-46b9-9312-818200f32238.html

Vaccini per Covid-19: conseguenze non volute di obblighi, green pass e restrizioni

La pandemia ci ha purtroppo offerto periodi tragici. Tutti ricordiamo gli ospedali pieni, la mancanza di cure intensive per tutti, la conta dei morti, i camion militari con le bare. Ci ha offerto anche dei periodi caldi, quando si è iniziato a vaccinare e ci sono state proteste e manifestazioni contro obblighi e green pass. Delle conseguenze non volute, ma qualcuno dirà sicuramente che erano volute, di queste imposizioni scrivono gli autori di un articolo pubblicato su BMJ Global Health.[1] Chi è interessato all'argomento, e tutti i NoGrazie dovrebbero essere interessati, farebbe bene a leggersi tutto l'articolo, liberamente scaricabile dal sito della rivista. Per chi non vuole fare questo sforzo, o per chi non è proprio in grado di leggere l'inglese (ma un buon traduttore online permette di superare facilmente questo ostacolo), aggiungo qui sotto la traduzione integrale dell'abstract. Buona lettura.

Abstract

Le politiche vaccinali sono cambiate drasticamente durante la COVID-19, con il rapido emergere di obblighi vaccinali per tutta la popolazione, green pass nazionali e vari tipi di restrizioni differenziate in base allo stato di vaccinazione. Queste politiche hanno sollevato dibattiti etici, scientifici, pratici, giuridici e politici, ma la valutazione delle loro potenziali conseguenze

indesiderate è stata limitata. In questo articolo vogliamo delineare una serie di ipotesi sul perché queste politiche potrebbero essere state alla fin fine controproducenti e dannose. Il nostro schema considera quattro ambiti: (1) psicologia comportamentale, (2) politica e diritto, (3) socioeconomia, e (4) integrità della scienza e della salute pubblica. I vaccini ora in uso sembrano aver avuto un impatto significativo sulla diminuzione del carico di morbilità e mortalità associato a COVID-19, ma noi sosteniamo che gli attuali obblighi vaccinali sono scientificamente discutibili e possono causare più danno sociale che bene. Limitare l'accesso delle persone a lavoro, istruzione, trasporti pubblici e vita sociale in base allo stato di vaccinazione contro la COVID-19 lede i diritti umani, promuove lo stigma e la polarizzazione sociale, e influisce negativamente sulla salute e sul benessere. Le attuali politiche possono portare a un ampliamento delle disuguaglianze sanitarie ed economiche, a un impatto dannoso a lungo termine sulla fiducia nei governi e nelle istituzioni scientifiche, e ridurre l'uso di future misure di salute pubblica, comprese le vaccinazioni contro la COVID-19, oltre alle vaccinazioni di routine. La vaccinazione obbligatoria è uno dei più potenti interventi di salute pubblica e dovrebbe essere usato con parsimonia e prudenza, se si vogliono rafforzare norme etiche e fiducia nelle istituzioni. Noi pensiamo che le politiche vaccinali attuali contro la COVID-19 debbano essere rivalutate alla luce delle conseguenze negative che abbiamo delineato. Fare leva su strategie di empowerment basate sulla fiducia e su una consultazione pubblica, e migliorare i servizi e le infrastrutture sanitarie, rappresentano un approccio più sostenibile per l'ottimizzazione dei programmi di vaccinazione contro la COVID-19 e, più in generale, per la salute e il benessere del pubblico.

A cura di Adriano Cattaneo

1. Bardosh K et al. The unintended consequences of COVID-19 vaccine policy: why mandates, passports and restrictions may cause more harm than good. *BMJ Global Health* 2022;7:e008684

I non vaccinati morirebbero sette volte di più? Sì... e No Dati fuori contesto si prestano a usi strumentali

Il Report settimanale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) del 20 luglio riporta che “*il tasso di mortalità standardizzato per età della popolazione ≥ 12 anni, dal 27 maggio al 26 giugno 2022, è più alto nei non vaccinati di 4 volte rispetto ai vaccinati con ciclo completo da ≤ 120 giorni e di 6,5 volte rispetto ai vaccinati con dose aggiuntiva/booster*”. Il messaggio risulta però fuorviante, per i motivi che seguono.

1 Anzitutto, non chiarisce, come invece sarebbe doveroso, che che **la mortalità di cui si parla è quella attribuita a COVID-19**, e che **la mortalità da COVID è solo una modesta frazione della mortalità totale**, che nel quinquennio 2015-19 ammontava a circa 1800 morti al giorno. Una media da 90 a 180 morti al giorno per COVID rappresenterebbe rispettivamente dal 5% al 10% della mortalità totale.

2 I report quotidiani con i numeri dei soli morti attribuiti a COVID non hanno permesso alla popolazione di aver chiaro questo concetto e di dargli il giusto peso. Sia perché ciò che conta di più per persone consapevoli sarebbe continuare a vivere (in salute), non “morire di qualunque cosa purché non da COVID”. Sia perché tale consapevolezza motiverebbe anche **ad agire di più su altri ben provati fattori di rischio di morte**, posto che in Italia ogni giorno e senza pandemia muoiono quasi 1.800 italiani, di cui ~250 per fumo, ~240 per sedentarietà ([ISS, 2018](#)), ~160 per inquinamento dell'aria ([European Environment Agency 2021](#)), ancor più per mancato consumo di cereali integrali ([coorte EPIC](#))...

Molti dei suddetti fattori, oltretutto, determinano la maggior gravità e letalità di una COVID.

3 La **mortalità totale**, a differenza di quella *da COVID*, **include anche gli effetti avversi diretti**

o indiretti delle strategie di contrasto alla pandemia (strategie prive di supporto scientifico o in potenza controproducenti includono: lockdown, mascherine usate anche quando non servirebbero o troppo a lungo, terapie come il paracetamolo; per i vaccini si veda anche quanto ai punti 5 e 7)

4 **la mortalità totale in Italia si è ridotta, ma meno dell'atteso** in associazione alle campagne vaccinali. La tabella (aggiornata da G. Di Palma) con i dati Istat di maggio 2022, mostra per ogni mese e ogni regione l'anno (media 2015-2019, 2020, 2021 o 2022 fino a maggio) in cui la mortalità è stata maggiore, nella regione stessa. **In molte regioni, soprattutto al Sud, la mortalità 2021 è stata maggiore** rispetto al 2020. **In 9 regioni, addirittura, il maggio 2022 ha visto il massimo di mortalità totale** nel periodo, pur in dominanza di varianti Omicron estremamente meno letali delle precedenti, come documentano studi internazionali in [Inghilterra](#), [Canada](#), [California](#), e ben **30 volte meno letali su tutta la popolazione dell'Abruzzo**. Al contrario di quanto si sente ripetere, i dati mostrano che con Omicron la riduzione di letalità rispetto alla variante Delta è **ancor più evidente nei non vaccinati**, come ben documenta il citato studio Inglese, quello sull'Abruzzo, e anche un recentissimo studio sulla [popolazione dell'area metropolitana di Milano](#). Si chiede di discutere se la mortalità che comunque si registra oggi sia effetto solo delle più miti ma contagiosissime Omicron, o/o anche dell'insistere con strategie sbagliate, che possono deprimere i sistemi immunitari.

Anno di massima mortalità indicato in ogni cella (per regione e mese):										2015-19	2020	2021	2022
Regione/ripartizione	gennaio	febr.	marzo	aprile	maggio	giugno	luglio	agosto	settem.	ottobre	novemb	dicemb.	
Piemonte	2022	2015-19	2020	2020	2020	2015-19	2015-19	2020	2021	2020	2020	2020	
Valle d'Aosta	2015-19	2020	2020	2020	2020	2015-19	2015-19	2020	2021	2020	2020	2020	
Lombardia	2022	2020	2020	2020	2020	2021	2015-19	2021	2021	2020	2020	2020	
Bolzano	2021	2021	2020	2020	2022	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Trento	2021	2021	2020	2020	2020	2021	2020	2020	2020	2020	2020	2020	
Veneto	2021	2022	2020	2020	2022	2021	2020	2020	2021	2020	2020	2020	
Friuli-Venezia Giulia	2021	2021	2021	2021	2022	2015-19	2021	2020	2021	2020	2020	2020	
Liguria	2021	2022	2020	2020	2020	2015-19	2021	2015-19	2020	2020	2020	2020	
Emilia-Romagna	2021	2021	2020	2020	2021	2021	2020	2021	2021	2020	2020	2020	
Toscana	2022	2022	2021	2021	2021	2021	2015-19	2021	2021	2020	2020	2020	
Umbria	2021	2021	2021	2021	2022	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Marche	2021	2021	2020	2020	2022	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Lazio	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Abruzzo	2021	2021	2021	2020	2022	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Molise	2021	2021	2021	2021	2022	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Campania	2022	2022	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Puglia	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Basilicata	2022	2020	2022	2021	2022	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Calabria	2022	2022	2022	2021	2022	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2021	
Sicilia	2022	2022	2022	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Sardegna	2022	2022	2022	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Nord	2021	2021	2020	2020	2020	2021	2015-19	2020	2021	2020	2020	2020	
Centro	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Mezzogiorno	2022	2022	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	
Italia	2021	2022	2020	2020	2021	2021	2021	2021	2021	2020	2020	2020	

Come rispondere alla tipica domanda: **“Se i vaccini non avessero ridotto molto la mortalità, come spiegare la grande riduzione di mortalità nel 2021 rispetto al 2020?”**.

In realtà, **se si esclude la Lombardia**, che ha avuto nel 2020 picchi spaventosi di mortalità in varie province, **nel 2021 la riduzione rispetto al 2020 è stata di soli 13.300 morti**.

In 10 regioni (specie del Sud, lontane dalle polveri sottili/PM_{2,5} della Pianura Padana, sinergico con la Covid) la mortalità nel 2021 è **aumentata** rispetto al 2020.

Forti riduzioni di mortalità totale nel 2021 erano prevedibili per molti motivi, **oltre** all'effetto atteso dalle **vaccinazioni**. Esempi di fattori certi di riduzione mortalità:

- a **i più anziani e fragili ci hanno lasciati** nel 2020 (eccesso di ~100.000 morti, gli Italiani hanno perso in media 1,2 anni di vita...). Ciò comporta di regola un *rimbalzo* l'anno dopo
- b **5,7 milioni di guariti ufficiali** nel 2021 (+ **almeno altrettanti pauci-/asintomatici** non confermati, che hanno superato l'infezione), con immunità robusta, durata ([anche con Omicron](#), benché meno che con precedenti varianti rispetto all'infezione, ma [protezione altissima rispetto alla mortalità](#))
- c **Si sono evitati errori organizzativi gravi** del 2020 (affollamento ospedali, mancanza dispositivi di protezione, infetti smistati da ospedali sovraccarichi in case di riposo...)
- d **Migliori conoscenze** su trasmissione del virus e misure non farmacologiche
- e **Terapie migliori** per casi gravi e critici
- f Variante **Omicron molto più mite** (rispetto a Delta: meno ricoveri per infetto e più brevi, molti meno accessi in terapie intensive, letalità estremamente minore ([Abruzzo](#))).

Calcolati questi effetti sulla mortalità, **la differenza netta può essere attribuita ai vaccini.**

Due tipiche obiezioni a quanto su esposto sono che vi sarebbero “cause indirette opposte di maggior mortalità”:

- ingressi ritardati in ospedale per paura della COVID, che fanno aumentare i morti cardiovascolari ecc. acuti per cure poco tempestive.
Risposta: ma questo fattore dovrebbe aver pesato più nel 2020 che nel 2021!
- Sui morti 2021 ha pesato il ritardo in screening oncologici, cardiovascolari, ecc.
Risposta: [indagini metaepidemiologiche](#) (metanalisi di metanalisi) e [revisioni sistematiche Cochrane](#) hanno documentato che gli screening tumorali, cardiovascolari ecc. non si associano a riduzione di mortalità totale.

5) Come si stabilisce dunque in modo ragionevolmente certo se un intervento medico ha prove di modificare un esito (nel nostro caso la mortalità totale)? La scienza risponde:

Per valutare se un intervento sanitario modifichi la mortalità totale, gli studi più validi sono quelli randomizzati controllati (RCT, purché ampi a sufficienza, in doppio cieco, e idealmente pragmatici, cioè senza criteri di esclusione dei partecipanti), in grado di rendere omogenee le popolazioni a confronto per tutte le caratteristiche, note e non note (o non ancora note), in grado di influenzare l'esito da misurare. Ciò che varia tra i due bracci in questi RCT è solo l'intervento che si vuole valutare, somministrato al braccio sperimentale del RCT, mentre al braccio di controllo si dà un placebo, sostanza inerte in teoria indistinguibile dal prodotto attivo sia per chi la somministra, sia per chi la riceve.

Nel caso dei vaccini a mRNA le due ricerche che più si avvicinano alle caratteristiche descritte sono i due grandi RCT registrativi su adulti dei vaccini Pfizer ([Polack, 2020](#)) e Moderna ([Baden, 2020](#)). L'informazione essenziale sul totale dei morti dopo circa 6 mesi dall'inizio dei RCT (e quando, cambiando il protocollo originario, il doppio cieco è stato incredibilmente interrotto a 3 mesi e gran parte del gruppo di controllo ha ricevuto il vaccino...!) è fornita nei [materiali supplementari del RCT di Moderna](#), con 16 morti nel braccio “vaccino” e 16 con placebo. Per il RCT di Pfizer l'informazione è stata [fornita dal produttore alla Food and Drug Administration](#), che riporta **21 morti nel braccio con vaccino e 17 in quello (che aveva iniziato) **con placebo**. La differenza non è significativa, ma la tendenza è a svantaggio dei vaccinati, e **non consente certo di affermare che questi vaccini abbiano prove da studi di alta validità di ridurre la mortalità** in popolazioni simili a quelle randomizzate.-**

La credibilità di molti risultati di questi RCT è discutibile ([Donzelli, 2022](#)), perché entrambi presentano caratteristiche associate in ricerche metaepidemiologiche con esagerazione dei benefici e sottorappresentazione degli effetti avversi:

- studi clinici **troncati rispetto a quanto stabilito nel protocollo**, con un numero di eventi tra 200 e 500, hanno mostrato di sopravvalutare i benefici rispetto alle metanalisi di studi non troncati che affrontano lo stesso problema ([Bassler, 2010](#)).
- Studi con **doppio cieco assente o poco chiaro** (rispetto a un vero doppio cieco) si associavano a esagerazione media del 13% per tutti i risultati e del 22% per i risultati soggettivi/misti, come sono i sintomi COVID ([Savovic, 2012](#))
- Studi con **i principali ricercatori** (il primo e l'ultimo autore di ogni articolo) con **legami finanziari con il produttore di un farmaco in studio** hanno mostrato un'associazione con risultati in media molto più favorevoli al prodotto dello sponsor ([Ahn, 2017](#))
- Studi con **sponsor commerciale**, rispetto a studi con sponsor pubblico o no profit, in una rassegna sistematica Cochrane ([Lundh, 2018](#)) hanno presentato esagerazione dei benefici (+27% nei risultati, +34% nelle conclusioni), e una tendenza a sopravvalutare la sicurezza: +37%.

Per quanto esposto, la credibilità dei risultati dei due RCT di Pfizer e Moderna andrebbe considerata con riserve rispetto ai benefici dichiarati, come per le dichiarazioni sulla sicurezza. Invece il riscontro di decessi in tendenza aumentati nel braccio *vaccino* dovrebbe risultare molto credibile, perché produttori dei vaccini e ricercatori con forti legami finanziari con gli stessi non avrebbero avuto alcun interesse ad ampliare gli effetti avversi riscontrati (piuttosto a sminuirli...).

L'interruzione di fatto degli unici confronti davvero equi e validi nei due suddetti grandi RCT, che ha impedito di valutare efficacia e sicurezza di tali vaccini per un tempo congruo, non si può ovviare con altri disegni di studio. Non solo per i numerosi e spesso ineliminabili fattori di confondimento che gravano su studi osservazionali rispetto agli RCT, ma anche perché gran parte di questi studi ha follow-up inadeguati, di mesi (talora solo settimane...), che valutano gli esiti nel periodo della "luna di miele" con il vaccino, per pochi mesi dopo 14 giorni dalla 2^a dose, quando l'efficacia vaccinale è al massimo anche verso l'infezione (e ancor più nel proteggere da COVID gravi). Purtroppo, a distanza di pochi mesi per l'infezione e di più mesi per le forme gravi l'efficacia declina, fino ad avere forti prove di un'inversione/negativizzazione nel prevenire l'infezione, come si è già iniziato a documentare in altre occasioni.

6) Per tornare alle COVID gravi, i vaccini si associano alla loro riduzione, ma anche questo effetto declina nel tempo, benché più lentamente di quanto accada con l'infezione. Si consideri la fascia di età 40-59 anni (in cui rientra almeno metà dei lavoratori della Sanità), in cui la protezione dall'infezione è già diventata negativa, con un aumento del 10% di diagnosi rispetto ai non vaccinati (dati Bollettini ISS). La stessa situazione si presenta anche nei bambini di 5-11 anni, ininterrottamente dal 23 marzo.

La sequenza delle Tabelle 5 settimanali dei Bollettini ISS mostra l'importante erosione dei benefici, nei 6 mesi dal 19 gennaio al 27 luglio.

Nella fascia d'età 40-59 anni:

- in termini di ospedalizzazioni, per soggetti con ciclo vaccinale completo da ≤ 120 giorni il beneficio si è ridotto di 9,9 volte, e di 5,5 volte quello di soggetti con dosi aggiuntive/booster.
- per ricoveri in terapia intensiva, le rispettive riduzioni sono state di 14,5 e di 15,3 volte.

Nella fascia d'età 12-39 anni:

- in termini di ospedalizzazioni, per soggetti con ciclo vaccinale completo da ≤ 120 giorni il beneficio si è ridotto di 3,6 volte, di solo 1,2 volte quello dei soggetti con dosi aggiuntive/booster.
- per ricoveri in terapia intensiva, invece, le rispettive riduzioni sono state di 15 e di 5,3 volte, con valori che nelle ultime settimane superano quelli dei non vaccinati, pur con numeri molto piccoli (i bambini di 5-11 anni vaccinati hanno anch'essi da 7 settimane più presenze per milione in

terapie intensive rispetto ai non vaccinati, benché con numeri piccolissimi).

7) **Eventi avversi gravi di particolare interesse** (AESI) correlabili a vaccinazione

Non si tratta di “eventi avversi gravi (*serious*) in generale”, che rispetto al gruppo placebo sono significativamente più frequenti con il vaccino Pfizer (e in tendenza con il vaccino Moderna), ma di un loro specifico sottogruppo: acronimo AESI. È un nuovo strategico capitolo, aperto da uno degli Editor del British Medical Journal, il Prof. Peter Doshi, *principal investigator* di una pubblicazione in preprint.

L’analisi di Doshi ha vantaggi rispetto a studi osservazionali post-marketing: deriva da RCT con placebo; usa una lista di **Eventi Avversi di speciale interesse** prespecificata adottata dall’OMS, disegnata per l’uso con vaccini COVID ben prima di conoscere i risultati dei RCT.

Gli **Eventi Avversi di speciale interesse** sono classificati in tre categorie:

- si vedono con la COVID-19
- hanno associazione provata o teorica con vaccini in generale
- o con una specifica piattaforma vaccinale.

Nel maggio 2020 il Comitato OMS per la sicurezza dei vaccini ha adottato la loro lista.

Le conclusioni sono dirimenti: gli **eventi avversi gravi di speciale interesse, nell’analisi combinata dei due RCT di Pfizer e Moderna, superano da 2 a 5 volte** i ricoveri COVID-19 risparmiati rispetto al gruppo placebo.

Conclusioni

È tempo di riaprire la seria discussione scientifica istituzionale che la Commissione Medico-Scientifica indipendente (CMSi www.cmsindipendente.it) invoca da tempo, ragionando senza preclusioni a priori di strategie articolate (stili di vita, cure *evidence based*, vaccini mirati...) di **protezione focalizzata nei confronti di chi rischia** di più (come proposto anche dal Prof. Crisanti e altri importanti specialisti), rispetto a strategie monotematiche di vaccinazione universale. E – mentre si approfondisce – è tempo di abbandonare obblighi e sanzioni senza supporto scientifico.

Alberto Donzelli