



# NO GRAZIE

## Lettera di informazione non periodica

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

### Lettera n. 114 – Giugno 2023

#### Il premio Virchow

“La medicina è una scienza sociale e la politica non è altro che medicina su larga scala”. L’autore di questa notissima frase è Rudolf Virchow, medico tedesco del secolo XIX che, avendo capito quale profonda influenza avesse la povertà sulla salute, era anche un attivista politico e un fautore di riforme sociali. Dopo aver partecipato ai moti del 1848, era stato licenziato dal prestigioso ospedale di Berlino dove lavorava, ma vi ritornò anni dopo grazie ai suoi meriti accademici. Non stupisce che la Fondazione per la Salute Globale che porta il suo nome, con base all’università di Berlino, abbia istituito nel 2022 un [Premio Virchow](#).

*Segue a pag. 2*

#### Indice

<b>Il premio Virchow</b>	<b>1</b>
<b>Interazioni tra istituzioni e Big Alcol negli USA</b>	<b>2</b>
<b>L’ordine dei medici inglese investe in Big Food</b>	<b>4</b>
<b>Le bevande zuccherate fanno ingrassare bambini e adulti</b>	<b>5</b>
<b>Pagamenti dell’industria farmaceutica in Gran Bretagna</b>	<b>5</b>
<b>Come gli studenti di medicina generale francesi sono formati a gestire il marketing aziendale</b>	<b>6</b>
<b>Dopo 23 anni dall’introduzione degli Orphan drugs in UE siamo di fronte a un reale progresso?</b>	<b>7</b>
<b>Richiesta di una discussione aperta sulle basi scientifiche che giustificano l’insistenza dell’OMS nel richiedere ripetute vaccinazioni anti-COVID-19</b>	<b>9</b>



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.

## Il premio Virchow

*Segue da pag. 1*

Il primo vincitore del premio, nel 2023, è un virologo del Cameroon, John Nkengasong, ex direttore del CDC africano e attualmente in forza a un'agenzia USA per la lotta all'AIDS. La prima stonatura è che in nome di Virchow, un attivista sociale precursore di tutti i programmi che si occupano di determinanti sociali della salute, si assegni il premio a un rappresentante, per quanto meritevole, dell'approccio biomedico al controllo delle malattie. Ma passi; il premiato ha spesso fatto dichiarazioni in favore della salute pubblica e ha donato l'ammontare del premio a una rete africana di epidemiologia. Se però si dovesse continuare con questi criteri per i premi futuri, si potrebbe iniziare a parlare di tradimento degli ideali di Virchow. Ma andando nei dettagli, si capisce meglio la preferenza per l'approccio biomedico nell'assegnazione del premio. Tra i fondatori della Fondazione di cui sopra vi sono illustri rappresentanti dell'industria biomedica tedesca, abituati a difendere energicamente i loro brevetti e a vendere i loro prodotti a prezzi che li rendono inaccessibili ai poveri, africani in primis. Per dirla in poche e chiare parole, chi sta dietro al Premio Virchow sostiene un paradigma di salute globale che favorisce gli investimenti di capitali, e relativi ritorni economici, e un approccio tecnologico, biomedico e riduzionista alla salute e alla malattia. Infine, chi mette la maggior parte dei soldi per il premio è l'editore Springer, che pubblica Bild e Welt, due giornali tedeschi noti per l'approccio omofobico, xenofobico e sensazionalista, e per la diffusione di fake news. In conclusione, chi ha tradito Virchow non è chi ha ricevuto il premio, ma chi l'ha istituito e assegnato,

## Interazioni tra istituzioni e Big Alcol negli USA

Sono stati recentemente pubblicati due articoli che analizzano i rapporti che intercorrono tra l'industria dell'alcol e l'Istituto nazionale statunitense sull'abuso di alcol e alcolismo (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA). Il consumo di alcol e il danno che provoca sono un problema sanitario globale, ampio e crescente. L'industria degli alcolici è cambiata radicalmente negli ultimi anni con la globalizzazione della produzione, la lobby del settore per politiche commerciali internazionali liberalizzate, le nuove tecnologie di marketing digitale con promozione di alcolici in tutto il mondo. Fusioni e acquisizioni sono servite a rafforzare sul mercato mondiale i maggiori produttori transnazionali di alcol.

È emblematico il caso dello studio randomizzato MACH (Moderate Alcohol and Cardiovascular Health) per valutare eventuali benefici cardiovascolari correlati al bere moderato, tra 7.800 anziani che avevano un rischio elevato di malattie cardiovascolari, in 16 siti (Stati Uniti, Europa, Africa e Sud America). Lo studio ha ricevuto due terzi dei suoi finanziamenti dall'industria dell'alcol (5 produttori hanno contribuito con 67,7 milioni di dollari) e un contributo (30 milioni di dollari) dal NIAAA. È stato avviato nel 2017 e fermato nel giugno 2018 dopo una revisione indipendente da parte di un comitato consultivo che ha trovato prove di pregiudizi a favore dell'industria nell'assegnazione della sovvenzione, nella selezione dei ricercatori e nella scelta dei siti d'indagine. Le circostanze che circondano il finanziamento e la successiva cessazione di questo progetto dimostrano come il contributo economico dell'industria abbia la capacità di influenzare i risultati della ricerca, danneggiare la reputazione di organizzazioni che finanziano lo studio e modificare i risultati in modo favorevole agli interessi dell'industria e contrario alle finalità della sanità pubblica. In sostanza, i dirigenti dell'industria di alcol hanno avanzato diversi suggerimenti per alterare il disegno, la numerosità e i risultati dello studio, portando il comitato consultivo a concludere che l'analisi non fosse completa.

Gli autori del primo articolo hanno fatto una richiesta al National Institutes of Health, in base al Freedom of Information Act (FOIA, presente in oltre 100 paesi al mondo, una legge che garantisce a chiunque il diritto di accesso alle informazioni detenute dalle pubbliche amministrazioni, salvo i limiti a tutela degli interessi pubblici e privati stabiliti dalla legge), per esaminare la corrispondenza via e-mail tra i leader del NIAAA e l'industria dell'alcol.[1] Hanno ricevuto e analizzato 4.784 pagine di corrispondenza e-mail, dall'11 gennaio 2013 al 14 gennaio 2021, da e verso tre leader NIAAA (che erano stati in posizioni di alto livello durante varie fasi dello studio MACH) e una selezione di indirizzi e-mail dell'industria dell'alcol scelti in base alla loro importanza a livello nazionale e globale e/o al loro coinvolgimento nel medesimo studio. Inizialmente, sono stati identificati 44 componenti del personale NIAAA e 26 enti industriali nel set di dati. Una persona del NIAAA e 11 aziende o organizzazioni del settore erano coinvolti solo nelle discussioni dello studio MACH e sono stati esclusi dall'analisi. Sono rimasti 43 membri del personale NIAAA identificati come interagenti con 15 organismi del settore o coinvolti in discussioni interne su queste interazioni. L'analisi della corrispondenza dimostra che i leader del NIAAA hanno avuto ampi contatti con aziende produttrici di alcolici, associazioni di categoria e organizzazioni che si occupano delle ricadute degli studi. I leader del NIAAA hanno fornito ai gruppi industriali ampie informazioni sugli sviluppi scientifici e politici, tanto che in alcuni casi hanno consigliato i rappresentanti dell'industria su come promuovere i loro interessi in relazione ad altre agenzie o processi. Hanno partecipato attivamente alle interazioni con l'industria, avviando e ricambiando contatti. Hanno condiviso, ricevuto e discusso con rappresentanti del settore vari articoli sottoposti a revisione paritaria su una serie di argomenti relativi alla salute e rilevanti per la politica sull'alcol. Si sono inoltre impegnati in discussioni sulle politiche con i rappresentanti dell'industria e i loro punti di vista su questioni chiave per le politiche erano in linea con quelli degli operatori del settore.

A titolo di esempio, portiamo la questione del rapporto OCSE 2015 sull'alcol, rapporto che ha valutato il consumo di alcol, i danni, i costi e gli impatti. Il NIAAA ha criticato il modello di micro-simulazione dell'OCSE, in particolare l'obiettivo di ridurre il consumo complessivo, spingendosi fino a sostenere che c'era un "pregiudizio eccessivo contro la riduzione del bere notevolmente, ma in modo episodico" e raccomandando una maggiore enfasi sul bere in modo patologico. In un'altra occasione, il NIAAA ha messo in discussione uno studio che ha respinto presunti effetti cardioprotettivi dopo essere stato preallertato dagli stessi industriali che avevano condiviso con il NIAAA la loro critica allo studio. È quindi auspicabile che lo stesso NIAAA valuti in modo trasparente l'integrità scientifica dei propri processi e risultati.

Nel secondo articolo si descrive cosa è andato storto nello studio MACH: dalla lettura della corrispondenza si evince come i dirigenti dell'industria credessero sinceramente nello scambio di favori come strumento per aiutare i loro datori di lavoro a "fare bene facendo del bene". È necessario mettere in atto politiche più rigorose che mantengano queste organizzazioni a debita distanza e predisporre procedure per rendere più efficaci e trasparenti le comunicazioni con l'industria. Occorre bloccare la "porta girevole", metafora di una situazione in cui i dipendenti (soprattutto più anziani) si spostano tra le posizioni governative (il regolatore) e quelle dell'industria (il regolato), o viceversa, usando le loro relazioni e conoscenze per influenzare favorevolmente le politiche del governo.[3] I dipendenti del governo dovrebbero essere istruiti a non trattare con ex dipendenti che sono passati all'industria e che quando tornano portano doni e chiedono favori. Per adempiere la missione di salute pubblica, il NIAAA deve diventare leader nel campo sociale, epidemiologico e di salute pubblica, con ricerca che dedica maggiore attenzione all'impatto di restrizioni sul marketing degli alcolici, controlli su disponibilità, prezzi, politiche ed effetti dell'attività dell'industria.[4] L'impatto sulla salute pubblica potrebbe essere enorme, come suggerito nella precedente ricerca del NIAAA sulle contromisure alla guida in stato di ebbrezza (drastiche riduzioni nell'incidenza degli incidenti stradali notturni tra adolescenti e giovani adulti dopo il limite di 21 anni per l'acquisto di alcolici negli anni '80), campagne informative sul binge drinking adolescenziale e indicazioni sanitarie per la prevenzione del bere rischioso.[5]

Il parallelismo con le multinazionali del tabacco, della formula, delle bibite gassate e zuccherate è automatico. Non solo: le industrie dell'alcol e del tabacco sono profondamente connesse, ad esempio attraverso proprietà, e vi sono prove crescenti che queste e altre industrie di prodotti non salutari usino strategie comuni per influenzare le politiche pubbliche al fine di soddisfare gli interessi commerciali, anziché tutelare la salute. Eppure, se i governi investissero in politiche di salute pubblica per ridurre il consumo dannoso di alcol, potrebbero risparmiare milioni di vite. La sanità pubblica è probabilmente l'area più importante della ricerca sull'alcol, almeno in connessione con le ricadute sociali e le politiche socio-sanitarie. Purtroppo, i risultati degli articoli forniscono esempi di sanità pubblica osteggiata, anziché sostenuta dai leader del NIAAA.

A cura di Luisa Mondo

1. Mitchell G, McCambridge J. Interactions between the U.S. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and the alcohol industry: evidence from email correspondence 2013-2020. *J Stud Alcohol Drugs* 2023;84:11-26  
<https://www.jsad.com/doi/epdf/10.15288/jsad.22-00184?role=tab>
2. Babor FT. Big Alcohol meets Big Science at NIAAA: what could go wrong? *J Stud Alcohol Drugs* 2023;84:5-10  
<https://www.jsad.com/doi/epdf/10.15288/jsad.22-00434?role=tab>
3. Robertson NM, Sacks G, Miller PG. The revolving door between government and the alcohol, food and gambling industries in Australia. *Public Health Research & Practice* 2019;29:e2931921
4. Robaina K, Babor TF. Alcohol industry marketing strategies in Latin America and the Caribbean: The way forward for policy research. *Addiction* 2017;112,Supplement1:122-4
5. DeJong W, Blanchette J. Case closed: research evidence on the positive public health impact of the age 21 minimum legal drinking age in the United States. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2014;Supplement 17:108-15

## **L'ordine dei medici inglese investe in Big Food**

Il BMJ ha scoperto che il General Medical Council (GMC, corrispondente alla nostra federazione degli Ordini dei Medici) investe in ditte di fast food, farmaci, assicurazioni sanitarie e cliniche private. Ne scrive uno studente di medicina dell'università di Dundee e St Andrews, in Scozia.[1] Anche in questo caso, è stato usato il FOIA (vedi sopra). Si è scoperto che il GMC ha investito:

- quasi un milione di euro in azioni di Nestlé, McDonald's, Starbucks, PepsiCo, Coca-Cola e Unilever;
- quasi 1.4 milioni in azioni di Abbott, Novo Nordisk, AstraZeneca, Merck, Roche e altre ditte farmaceutiche minori;
- oltre mezzo milione in assicurazioni e cliniche private come Humana Health e United Health Group;
- quasi 1.5 milioni in ditte produttrici di dispositivi medici come Edwards Lifesciences, Thermo Fisher Scientific, Medtronic e Intuitive Surgical, che fabbrica e vende sistemi chirurgici robotici come il Da Vinci.

I fondi investiti derivano dai pagamenti dei medici al GMC, che sono obbligatori. Per iscriversi ci vogliono 161 sterline, per la quota annuale ce ne vogliono 420. In Gran Bretagna ci sono quasi 140.000 medici. Molti dei quali, venuti a conoscenza degli investimenti di cui sopra, hanno protestato: noi dobbiamo curare i danni causati da cibi e bevande malsani, mentre il nostro ordine investe su chi li produce e li vende; noi facciamo funzionare il sistema sanitario pubblico, il nostro ordine investe su quello privato. Il GMC si difende dicendo che l'obiettivo degli investimenti è mantenere o aumentare il valore dei fondi di cui dispone, provenienti dalle quote pagate dai medici; vederli sfumare o svalutare andrebbe contro l'interesse dei medici stessi. Le regole del GMC impediscono di investire nell'industria di armi, tabacco e fossili, ma non in altre industrie e imprese. Dopo queste rivelazioni del BMJ è probabile che queste regole cambino, per investimenti più etici. E in Italia?

A cura di Adriano Cattaneo

1. MacDonald R. GMC is criticised for investments in Nestlé and McDonald's. *BMJ* 2023;380:p580

## **Le bevande zuccherate fanno ingrassare bambini e adulti**

Le prove di un'associazione causale tra consumo di bevande zuccherate e rischio di sovrappeso e obesità, con le relative conseguenze per la salute di bambini e adulti, sono sempre più solide e numerose. Numerose e continuamente aggiornate sono quindi le revisioni sistematiche e le meta-analisi. L'ultima in ordine di tempo è stata da poco pubblicata dall'American Journal of Clinical Nutrition.[1] Gli autori hanno analizzato dati da 85 studi (48 su bambini e 37 su adulti, 61 di coorte e 24 trial randomizzati), per un totale di oltre mezzo milione di partecipanti. Negli studi di coorte, ogni aumento giornaliero di una dose era associato a un aumento di 0.07 punti nell'indice di massa corporea (BMI) dei bambini e di 0.42 kg di peso corporeo negli adulti. Nei trial randomizzati sui bambini, l'aumento di BMI era minore nei gruppi di intervento in cui si riduceva il consumo di bevande zuccherate (0.21 punti di BMI) rispetto ai gruppi di controllo (0.40 punti). Nei trial sugli adulti, l'aggiunta di bevande zuccherate alla dieta era associata a un maggiore aumento di peso (+0.83 kg), mentre la loro sottrazione era associata a perdita di peso (-0.49 kg) in comparazione ai gruppi di controllo. Si è anche osservata un'associazione dose/risposta lineare tra consumo di bevande zuccherate e aumento di peso o di BMI, tipica delle associazioni causali.

La necessità di ridurre i consumi di bevande zuccherate è ormai un fatto consolidato. Molte agenzie nazionali raccomandano, con maggiore o minore intensità, di ridurre il consumo. Le linee guida in proposito sono molto rigorose quando emesse da organi indipendenti da interessi commerciali, ma possono essere deboli e annacquate quando il gruppo di esperti include professionisti con conflitti di interessi. Ma affidarsi alle decisioni degli individui sui propri comportamenti non porterà a un'importante diminuzione dei consumi se non si aggiungono anche leggi, regolamenti e misure di salute pubblica. Un intervento di provata efficacia è la cosiddetta sugar tax, una tassa che può essere piatta o, meglio e più efficace, proporzionale alla concentrazione di zuccheri per litro di bevanda. La sugar tax è stata introdotta ormai in almeno 85 paesi ed è raccomandata dall'OMS. Oltre a ridurre il consumo di zuccheri, la tassa permette di mettere da parte un gruzzolo che può essere usato per finanziare altre misure di controllo dell'obesità. Altre misure efficaci sono la proibizione della pubblicità e di altre forme più sofisticate di marketing, soprattutto rivolto ai bambini, e l'adozione di etichette che indichino chiaramente (come per le sigarette) i rischi associati al consumo di questi prodotti. Non si capisce, o meglio si capisce benissimo, cosa aspetti il nostro paese per adottare queste misure.

A cura di Adriano Cattaneo

1. Nguyen M et al. Sugar-sweetened beverage consumption and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2023;117:160-74
2. WHO manual on sugar-sweetened beverage taxation policies to promote healthy diets. Geneva, World Health Organization, 2022 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240056299>

## **Pagamenti dell'industria farmaceutica in Gran Bretagna**

Un articolo pubblicato sul BMJ Open esamina le caratteristiche dei pagamenti ad associazioni professionali e di pazienti da parte dell'industria farmaceutica in Gran Bretagna.[1] Gli autori hanno comparato le ditte in base alla quantità di denaro investito, al tipo di associazione bersaglio e al tipo di pagamento. Hanno anche cercato di individuare differenze di comportamento delle ditte nelle 4 nazioni britanniche. I dati provengono dai registri volontari delle ditte disponibili nell'ambito dell'iniziativa EFPIA,[2] un'iniziativa dell'industria farmaceutica europea di cui abbiamo scritto nella Lettera 62 di Settembre 2018 dato che è operativa anche in Italia. Per ovviare a possibili carenze dei registri volontari, i ricercatori hanno effettuato dei controlli anche sui rapporti annuali e i siti internet delle associazioni professionali e di pazienti interessate.

I risultati riguardano 100 ditte con pagamenti a 4229 associazioni nel 2015. In totale, i pagamenti assommavano a oltre 52 milioni di sterline in Inghilterra, 3.2 milioni in Scozia, quasi 2 milioni in

Galles e poco più di 500mila sterline in Irlanda del Nord. Queste cifre sembrano proporzionali alle dimensioni delle 4 nazioni, ma indicizzando per numero di abitanti si nota una grande differenza a favore dell'Inghilterra e a sfavore dell'Irlanda del Nord, con Scozia e Galles nel mezzo. La Pfizer era il maggior donatore ovunque, seguita da Novartis e da tutte le altre ditte. Vi erano anche numerosi pagamenti di molte ditte allo stesso piccolo numero di associazioni. D'altro canto, alcune ditte sembrano invece favorire pagamenti a pioggia, cioè non concentrati su un piccolo gruppo di associazioni. Spesso i pagamenti erano a monte, cioè ad associazioni che pianificano e assegnano assistenza sanitaria, o che fanno ricerca, come le università. Molti pagamenti, tuttavia, erano a valle, cioè a individui e associazioni che forniscono direttamente assistenza sanitaria alla popolazione. In ognuna delle 4 nazioni britanniche, le ditte davano priorità a differenti associazioni e a differenti attività. In Inghilterra e Galles, le associazioni hanno ricevuto singoli pagamenti più piccoli che in Scozia e Irlanda del Nord. Le sponsorizzazioni di congressi ed eventi erano più frequenti in Irlanda del Nord e meno frequenti in Galles. Circa il 5% del totale di pagamenti era incorrettamente registrato confrontando i registri EFPIA e quelli delle associazioni.

Questi risultati mostrano che le ditte adottano strategie diverse in diversi contesti, adattandole probabilmente alle politiche e alle regole esistenti e in continuo cambiamento, una situazione che potrebbe essere ritrovata anche in Italia, nel caso di una regionalizzazione ancora più spinta dei sistemi sanitari. Infine, l'analisi dei pagamenti sarebbe enormemente facilitata da un eventuale Sunshine Act, non ancora adottato in Gran Bretagna (vedi Lettera 94 di luglio/agosto 2021). E a proposito di Sunshine Act, abbiamo qualche notizia sul registro pubblico telematico che doveva essere istituito entro 6 mesi dall'approvazione definitiva della legge italiana, cioè entro il 31 novembre 2022? Vedi Lettera 104 di giugno 2022 in cui scrivevamo: "Conoscendo i nostri polli, i tempi per l'istituzione del registro potrebbero essere ben più lunghi".

A cura di Adriano Cattaneo

1. Rickard E, Carmel E, Ozieranski P. Comparing pharmaceutical company payments in the four UK countries: a cross sectional and social network analysis. *BMJ Open* 2023;13:e061591
2. <https://www.efpia.eu/relationships-code/disclosure-of-payments/>

## **Come gli studenti di medicina generale francesi sono formati a gestire il marketing aziendale**

In Francia, come altrove, gli operatori sanitari sono esposti alla promozione di Big Pharma in modo massiccio e frequente, con effetti deleteri sulla qualità delle prescrizioni e sull'ammontare della spesa sanitaria. Sebbene la formazione sul conflitto di interessi faccia parte della carta etica e deontologica delle facoltà di medicina e odontoiatria adottata a fine 2017, gli studenti sono ancora poco consapevoli di questo tema. Tuttavia, a partire dal 2010, diverse università hanno dato maggiore importanza alla formazione sul tema del conflitto di interessi, soprattutto per i tirocinanti di medicina generale. Uno dei primi corsi di formazione per difendersi dall'influenza delle aziende è stato Facripp (Formazione nell'analisi critica della promozione farmaceutica).[1] Questo corso di due giorni, creato nel 2016, nel 2019 è diventato parte della formazione obbligatoria del dipartimento di medicina generale dell'Università di Bordeaux. Il corso si basa sulle raccomandazioni dell'American Association of Medical Students e sulla guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità "Understanding and Responding to Pharmaceutical Promotion, a Practical Guide",[2] che i Nograzie avevano tradotto qualche anno fa.[3] Diverse tesi di medicina riguardanti Facripp hanno mostrato che questa breve formazione è stata sufficiente a modificare la percezione di alcuni studenti nei confronti della promozione farmaceutica. Nuovi corsi o interventi per gli studenti sono stati introdotti in altre università, in particolare a Nizza nel 2016 e a Strasburgo nel 2022, con i "Nice Critical Thinking Days". Un inventario completo di queste iniziative potrebbe contribuire alla loro generalizzazione così da integrare questo tema nei corsi di formazione sanitaria.

1. La Facripp, une formation des internes à l'indépendance vis-à-vis de la promotion pharmaceutique. Rev Prescrire 2023;43(474):296-302 <https://www.prescrire.org/fr/3/31/66196/0/NewsDetails.aspx?page=1>
2. Understanding and Responding to Pharmaceutical Promotion. A Practical Guide. WHO/HAI 2015 <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/drug-promotion-manual-CAP-3-090610.pdf>
3. Fact or fiction? Cosa devono sapere i professionisti della salute sul marketing dei farmaci nell'Unione Europea <http://www.nograzie.eu/fact-or-fiction-cosa-devono-sapere-i-professionisti-della-salute-sul-marketing-dei-farmaci-nellunione-europea/>

## **Dopo 23 anni dall'introduzione degli Orphan drugs in UE siamo di fronte a un reale progresso?**

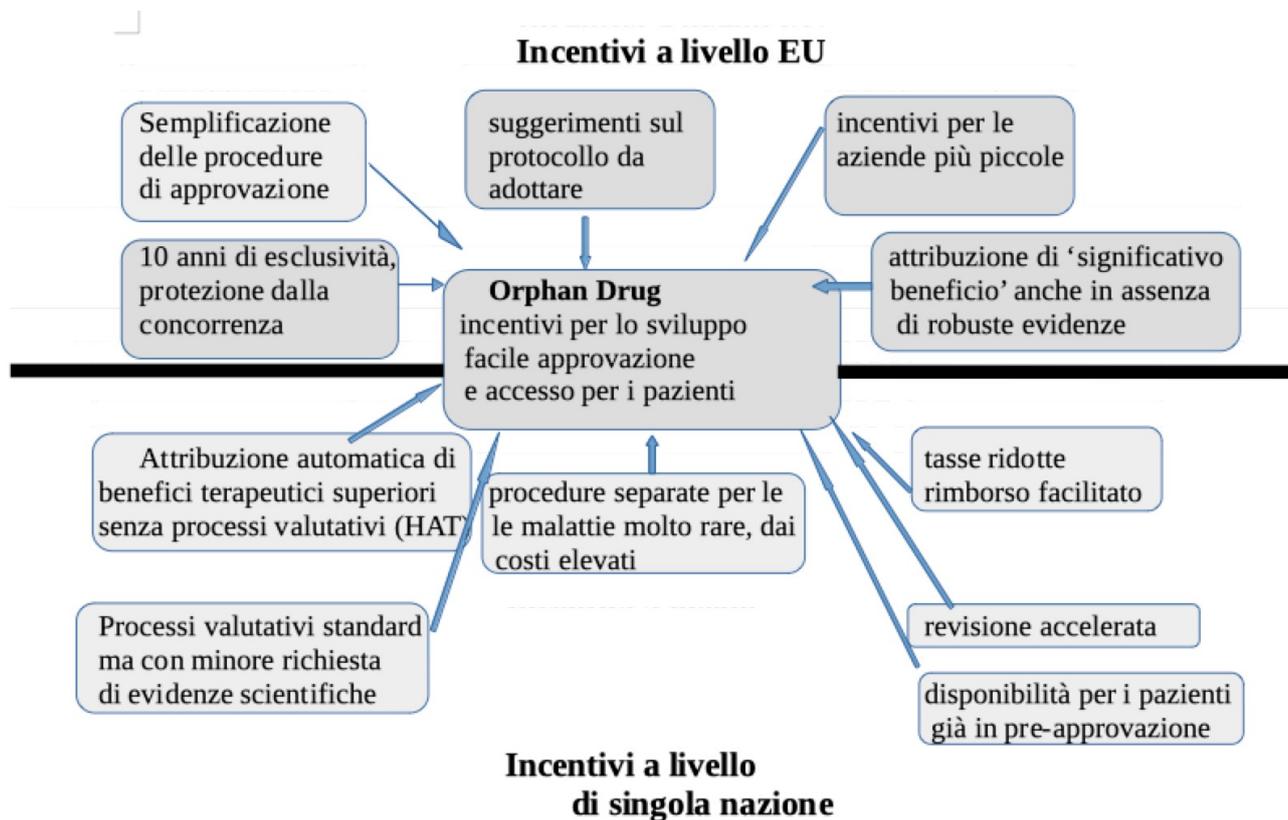
Un Orphan Drug (OD) è un farmaco potenzialmente curativo per malattie definite rare. In realtà sarebbe più corretto il termine farmaco per malattia orfana, sia di terapia sia di una ditta farmaceutica disposta a investire molto denaro per pochi pazienti. Milioni di pazienti soffrono di malattie cosiddette rare, solo in Europa sarebbero 30milioni per più di 6.000 diverse affezioni, molte delle quali senza una cura specifica. Sviluppare OD è dunque un problema cruciale. D'altro canto, è importante anche sapere se funzionano realmente, dal momento che i requisiti per la loro approvazione sono stati finora molto deboli, a fronte di costi decisamente elevati. Purtroppo, molti medici li prescrivono solo perché sono delle novità, senza conoscerne il reale valore terapeutico.[1]

Nel 1983, il Congresso USA promulgava l'Orphan Drug Act per sollecitare la ricerca di farmaci per malattie rare, cioè con indicazioni per meno di 200mila persone. Il legislatore ha previsto allo scopo sostanziali incentivi economici, benefici fiscali e molto altro. Prima del 1983, FDA aveva approvato solo 10 farmaci con questa caratteristica, ma dal 2002 la ricerca arrivava a 1.100 molecole, di cui 232 approvate. Soltanto nel 2020 FDA ha licenziato ben 437 OD.[2] Nel 1999, anche EMA ha creato un programma simile, concedendo tra l'altro un'esclusività per 10 anni.[3] Purtroppo, sembra che l'iniziativa abbia preso una piega sbagliata. Si assiste a ciò che è avvenuto negli USA, dove l'approvazione è troppo facilitata, con prove deboli, sostenute da RCT con numeri ridotti, placebo inerte o, peggio, assenza di comparatore. Per non parlare dei costi mediamente superiori a 30mila dollari per un mese di terapia, che hanno visto molti pazienti ricorrere a prestiti e indebitarsi fino alla bancarotta.[4]

Una ricerca nata da una collaborazione fra l'Istituto Qualità ed Efficacia in Sanità di Colonia (Germania) e il Mario Negri di Milano si è recentemente occupata di OD in Unione Europea.[5] Nei primi 10 anni creazione del programma dell'EMA, fino al 2010, sono entrate in commercio 63 nuove molecole, 133 nella decade successiva; nel solo 2022 hanno visto la luce ben 22 prodotti, con un trend in continua ascesa. L'industria farmaceutica ha salutato lo sviluppo di questi prodotti come un vero successo, e così hanno fatto anche le associazioni di pazienti. La Commissione Europea ha quantificato tale successo valutando un incremento da 210 a 440mila QALY (anni di vita esenti da disabilità) per i pazienti europei.

Ma gli OD stanno rappresentando un reale progresso terapeutico? Purtroppo, non esiste una risposta convincente a questa domanda. Classificare una molecola come OD non ne accresce il valore terapeutico se mancano le prove, cioè studi comparativi con le terapie convenzionali. Solo allora l'efficacia clinica e, secondariamente, la congruità del prezzo potrebbero essere validate. EMA assegna allo status di OD numerosi benefici (Figura 1), fatti salvi alcuni criteri quali la rarità (meno di 5 casi su 10.000) e la gravità dell'affezione cui si rivolgono, e un "significativo beneficio" rispetto alle terapie esistenti (Box 1). Ma le regole adottate per l'attribuzione del "significativo beneficio" sono poco chiare. Ad esempio, per un farmaco contro l'ipertensione polmonare primitiva, la superiorità è stata assegnata soltanto con uno studio di comparazione verso placebo. In

alcuni paesi i criteri di valutazione (Health Assessment Tool, HAT) sono gli stessi degli altri farmaci non orfani, dove si esaminano i reali vantaggi terapeutici. Solo in alcuni casi, però, si valuta il rapporto costi/benefici, per stabilirne la rimborsabilità. La richiesta di minori prove e la celerità di approvazione e uso da parte dei pazienti sono variabili da paese a paese. In Germania, ad esempio, lo status di significativo beneficio terapeutico si applica senza procedura HAT, con il risultato che il produttore può alzare ingiustificatamente i prezzi. Ma a che serve questa superiorità se è solo un'etichetta? La sua attribuzione, inoltre, genera ingiustificate aspettative da parte di medici e pazienti, quando in alcuni casi la "superiorità" riguarda soltanto il prezzo.



**Fig. 1** Regime in EU a seguito della legge su Orphan Drug e risolti a livello dei singoli paesi membri ( variabile)

**Box 1: Caratteristiche per avere lo status di Orphan Drug in UE**

- Le persone affette dalla malattia non devono superare 5/10.000
- La malattia in oggetto deve essere potenzialmente mortale o altamente debilitante
- Le terapie tradizionali (o prevenzione o diagnosi) devono essere insoddisfacenti e il nuovo farmaco deve apportare un 'beneficio significativo', vale a dire vantaggi rilevanti sul piano clinico o nella cura del paziente

Questo è soprattutto evidente in Germania, dove i prezzi sono più alti che nel resto dell'UE, e tutti gli OD, anche quelli con beneficio incerto, sono rimborsati causando problemi di budget, con ricaduta sui prezzi in altri stati membri. Beneficio incerto e prove limitate, sono queste le caratteristiche di un OD? Dal gennaio 2011 al settembre 2021 sono entrate in commercio in

Germania 89 OD, automaticamente definiti di “beneficio terapeutico superiore” (soltanto 20 dopo regolare HAT), per 78 indicazioni terapeutiche. Per queste ultime, in più della metà dei casi (54%) manca la prova di superiorità in quanto gli RCT disponibili non prevedevano un confronto con le terapie già esistenti. La carenza di meccanismi regolatori adeguati ha fatto sì che su 159 RCT relativi a 125 OD, nel 3/4 dei casi si sono usati end point surrogati (119), in 1/3 (53) dei casi mancava il gruppo di controllo e in 1/3 (50) non vi era stata alcuna randomizzazione.

Gli autori dell’articolo a questo punto formulano alcune proposte operative. L’attribuzione di “superiorità” deve avvenire soltanto in presenza di prove robuste e la definizione di OD va attribuita in base all’efficacia. La superiorità va valutata nei confronti della terapia esistente, preferibilmente con RCT, anche se di esecuzione non facile, trattandosi di affezioni rare. Il problema non è insuperabile, magari ricorrendo a registri internazionali che aumentino i casi disponibili, ovvero a metodi statistici più sofisticati. Le prove più deboli andrebbero accettate solo in situazioni minacciose per la sopravvivenza, riferendosi a gruppi di controllo storici. Il confronto con lo standard di cura per gli OD è previsto solo dal 2028 in poi e la valutazione inizierà al momento dell’approvazione, anche se sono previste eccezioni, se i dati tardano a essere disponibili. Gli esperti del settore suggeriscono di attribuire la “superiorità” solo congiuntamente alla valutazione HAT, ma non è chiaro se tale suggerimento sarà seguito. Il problema principale che affligge gli OD risiede nella mancanza di solide prove che dovrebbero essere alla base dell’attribuzione di “superiorità” terapeutica e informare le decisioni circa prezzo e rimborsabilità, per la sostenibilità del sistema sanitario. L’essere OD non significa di per sé superiorità terapeutica, che dovrebbe derivare solo dal confronto con le terapie esistenti, da stabilire prima dell’approvazione ed ingresso nel mercato.

A cura di Giovanni Peronato

1. Coombs R. Rescuing orphan drugs. *BMJ* 2023;381:p1050
2. Ross JS. US Orphan Drug Act. *BMJ* 2023;381:p928
3. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
4. Michaeli T et al. FDA approval, clinical trial evidence, efficacy, epidemiology, and price for non-orphan and ultra-rare, rare, and common orphan cancer drug indications: cross sectional analysis. *BMJ* 2023;381:e073242
5. Kranz P, Banzi R et al. Reforming EU and national orphan drug regulations to improve outcomes for patients with rare diseases. *BMJ* 2023;381:e072796

## **Richiesta di una discussione aperta sulle basi scientifiche che giustifichino l’insistenza dell’OMS nel richiedere ripetute vaccinazioni anti-COVID-19**

Pur riconoscendo che COVID-19 non rappresenta più un PHEIC (emergenza sanitaria pubblica di portata internazionale), l’OMS insiste nel sostenere la vaccinazione mondiale con vaccini la cui efficacia e sicurezza sono sempre più in discussione. Tale sostegno è ribadito nonostante l’evidenza che, anche nei paesi con coperture vaccinali molto elevate, l’epidemia non è stata fermata. E nonostante le prove di perdita d’efficacia, con maggiore e crescente tasso di infezione a ogni booster in soggetti vaccinati rispetto ai vaccinati con due sole dosi e rispetto ai non vaccinati [allego alcuni esempi importanti].<sup>1,2,3</sup>

Figura 1. Esempio

## Long-term COVID-19 booster effectiveness by infection history and clinical vulnerability and immune imprinting: a retrospective population-based cohort study *Lancet Infect Dis 2023*

Hiam Chemaitelly, Houssein H Ayoub, Patrick Tang, Peter Coyle, Hadi M Yassine, Asmaa A Al Thani, Hebah A Al-Khatib, Mohammad R Hasan, Zaina Al-Kanaani, Einas Al-Kuwari, Andrew Jeremijenko, Anwar Hassan Kaleeckal, Ali Nizar Latif, Riyazuddin Mohammad Shaik, Hanan F Abdul-Rahim, Gheyath K Nasrallah, Mohamed Ghaith Al-Kuwari, Adeel A Butt, Hamad Eid Al-Romaihi, Mohamed H Al-Thani, Abdullahif Al-Khal, Roberto Bertolini, Jeremy Samuel Faust, Laith J Abu-Raddad

**Figure S6: Booster effectiveness relative to primary series against SARS-CoV-2 infection by month since the start of the follow-up for each of (A) BNT162b2 and (B) mRNA-1273 vaccines.**

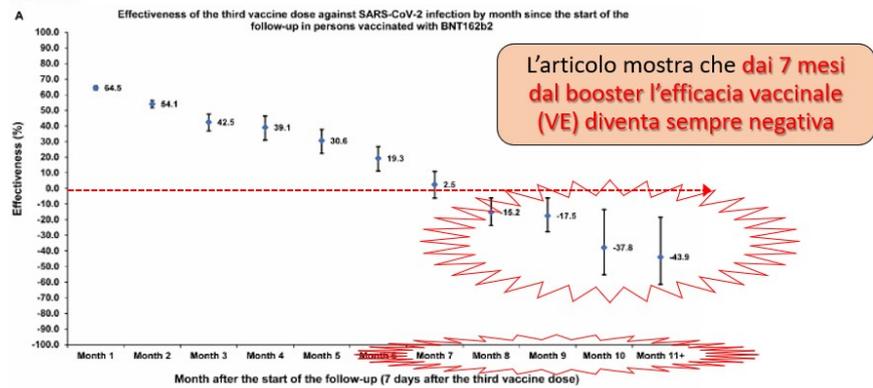
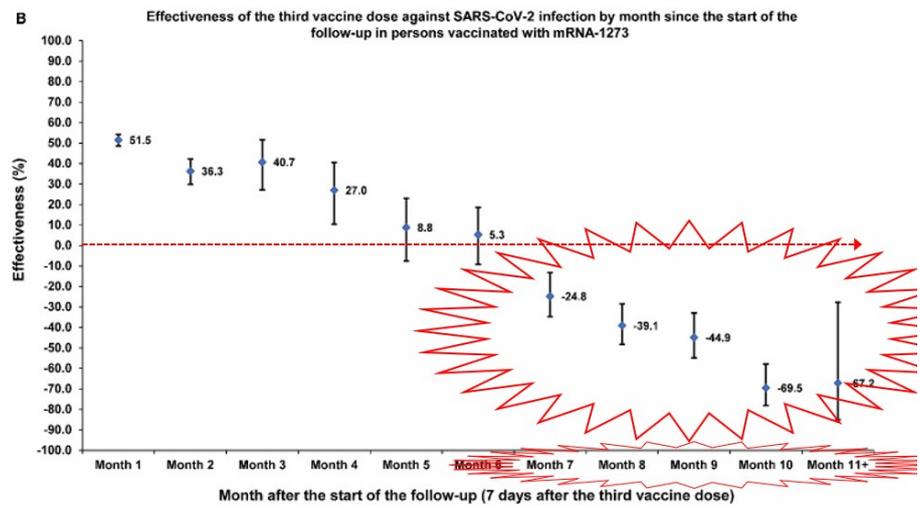


Figura 1 bis. Esempio

**Figure S6: Booster effectiveness relative to primary series against SARS-CoV-2 infection by month since the start of the follow-up for (B) mRNA-1273 vaccines.**



Con Moderna è anche peggio: grave perdita di VE, meno di zero come media annua...

Figura 2. Esempio<sup>2</sup>

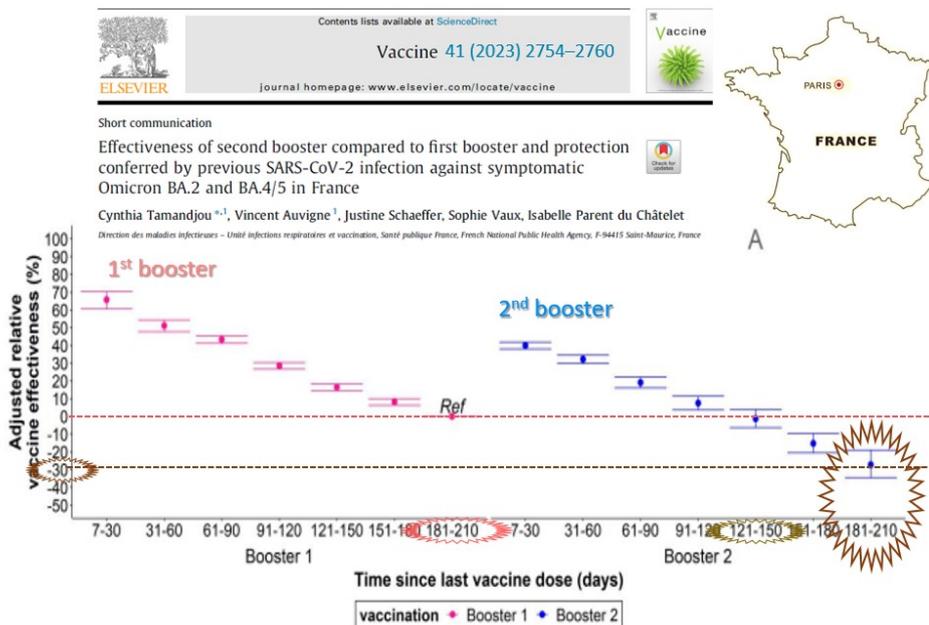


Figure S5: Adjusted relative vaccine effectiveness of the second booster of mRNA covid-19 vaccine against symptomatic Omicron BA.2 or Omicron BA.4/5 infection, relative to those who received the first booster dose 181-210 days ago, among A. 60-79 years old. Error bars = 95% confidence intervals of the estimates

Figura 3. Esempio<sup>3</sup>



Su 51.000 lavoratori della [Cleveland Clinic, in Ohio](#) (USA), il n. di dosi di bivalente si associa con maggior incidenza di reinfezione (differenze altamente significative) Come da tabella riprodotta, rispetto ai non vaccinati le infezioni nei vaccinati con 1 dose sono doppie, con due dosi 2 volte e ½, con 3 dosi oltre 3 volte...

Da Table 2. Associazione con il tempo necessario per nuova diagnosi di COVID-19

N. di precedenti dosi di vaccino	Indice di rischio corretto (e intervalli di confidenza al 95%)
Nessuna dose (riferimento)	1
1 dose	2,07 (1,30-2,24) → +107%
2 dosi	2,50 (2,19-3,17) → +150%
3 dosi	3,10 (2,63-3,77) → +210%
+ di 3 dosi	3,53 (2,70-4,23) → +253%

Un altro esempio: una [ricerca sull'Islanda](#) aveva già mostrato risultati analoghi.

Già nel giugno 2022 l'OMS ha riconosciuto che "le prove accumulate indicano che i vaccini esistenti forniscono solo una durata modesta e relativamente limitata di protezione contro l'infezione".<sup>4</sup>

I nuovi dati richiederebbero però una posizione molto più decisa.

Ricordo che la ricerca originale e i risultati utilizzati per l'approvazione di emergenza dei prodotti

più utilizzati (vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna Spikevax) non hanno fornito sufficienti garanzie della loro sicurezza. Infatti, il numero di decessi per tutte le cause tra i gruppi vaccinali rispetto ai gruppi che hanno ricevuto le iniezioni placebo è stato pari (Moderna 16 vs 16 placebo) o in tendenza superiore (Pfizer-BioNTech 21 vs 17 placebo, a 6 mesi). Inoltre, com'è noto, il doppio cieco è stato presto interrotto vaccinando anche i partecipanti al gruppo placebo, impedendo così un confronto equo in un follow-up a lungo termine e invalidando gli interi studi. Anche i vaccini a mRNA Pfizer e Moderna sono stati associati a un eccesso di eventi avversi gravi di particolare interesse nei partecipanti vaccinati con controlli placebo.<sup>5</sup>

Oggi si stanno accumulando prove che, sia per i vaccini a mRNA che per quelli a vettore virale, le principali ipotesi sulla loro sicurezza erano false (cioè che l'esposizione post-inoculazione alla proteina spike prodotta dalle cellule del ricevente sarebbe stata prontamente distrutta nel sito di inoculazione dopo l'esposizione al sistema immunitario dei riceventi). Infatti, una serie crescente di studi mostra che la proteina Spike - la componente patogena più importante del coronavirus - si può reperire in molti tessuti della persona inoculata e potrebbe essere causa degli effetti negativi della vaccinazione.<sup>6,7</sup>

In assenza di sorveglianza attiva nella quasi totalità dei paesi, l'incidenza reale di effetti avversi è sottostimata in modo drammatico e le conseguenze a lungo termine non sono note. La sorveglianza passiva comporta un'enorme sottovalutazione delle reazioni avverse del vaccino, anche gravi.<sup>8,9,10,11,12,13</sup>

Nei bambini e nei giovani adulti i vaccini a mRNA potrebbero essere coinvolti nell'eccesso di mortalità rispetto all'atteso, osservato in un certo numero di paesi europei dalla settimana 22 del 2021 (autorizzazione EMA a vaccinare con il vaccino Pfizer i bambini di 12-15 anni) fino a tutto il 2022, e nei primi mesi del 2023 [v. [Grafici e mappe - EUROMOMO](#) 0-14 e 15-44 anni].

"Primum non nocere" è il principio ippocratico che dovrebbero rispettare tutti gli operatori sanitari, così come le politiche sanitarie pubbliche. Pertanto, ribadisco la più grave preoccupazione per il fatto che l'OMS trascuri o minimizzi i rischi legati alla vaccinazione con i suddetti vaccini e ignori le prove emerse di problemi di sicurezza.

Inoltre, con le nuove varianti, anche la durata della protezione contro la COVID-19 grave è ora in dubbio, come mostra un rapporto tecnico ECDC.<sup>14</sup>

Figura 4. Ref.<sup>14</sup>

**ECDC ed efficacia vaccino vs COVID-19 grave che si negativizza**

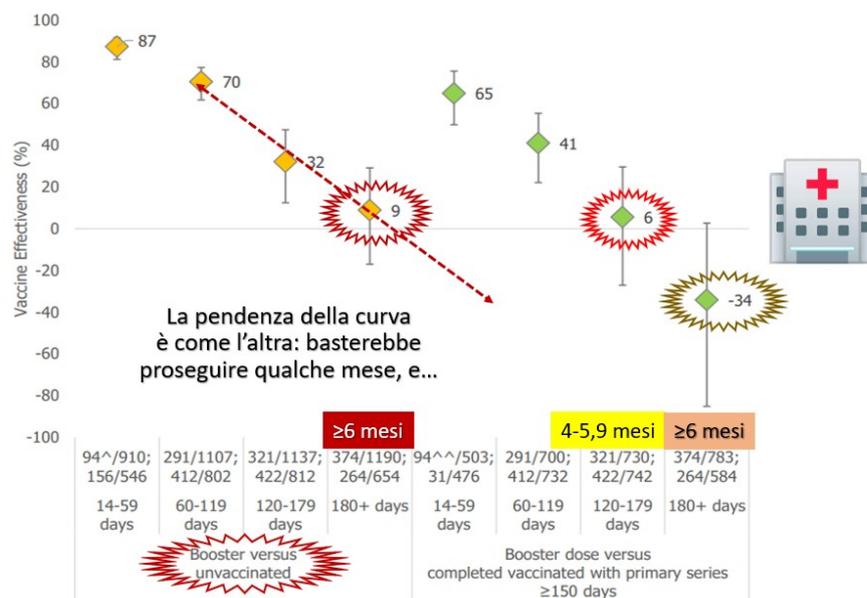


**Key facts**

- The adjusted vaccine effectiveness of first booster dose vaccination in preventing SARI hospitalisations associated with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection was moderate at 54% (95% CI: 45–61%), and relative to complete primary series vaccination adjusted relative effectiveness of the first booster dose was 29% (95% CI: 14–42%).
- The results presented in this report suggest a lower relative vaccine effectiveness for the first booster dose vaccination among younger adults (20–59 years of age) compared with older adults (60–79 and ≥80 years), albeit with wide overlapping confidence intervals.
- Vaccine effectiveness and relative vaccine effectiveness of the first booster dose vaccination remained high in the first four months after vaccination, but reduced substantially after four months. A similar pattern was observed for 60–79 and ≥80 years of age groups. Limited sample size did not allow vaccine

Figura 4 bis. Ref. <sup>14</sup>

Figure 5 (alternative). Adjusted\* vaccine effectiveness and relative vaccine effectiveness of COVID-19 mRNA booster vaccine against laboratory-confirmed SARS-CoV-2 among hospitalised SARI patients aged 20 years and older, by time since vaccination, seven EU/EEA countries\*, 21 December 2021–30 September 2022 (n = 4 700\*)



11

La gestione della campagna di vaccinazione anti-COVID-19, spesso ricorrendo alla coercizione, ha avuto un ulteriore effetto collaterale: la perdita di fiducia delle persone verso i vaccini in generale.

Alla luce delle informazioni scientifiche sopra riportate non appaiono giustificabili le attuali raccomandazioni OMS (che potrebbero diventare vincolanti con la modifica di articoli dei Regolamenti internazionali in discussione: ad es. l'[emendamento proposto all'Art. 1](#) cancella due volte i termini “non vincolanti”, oggi riferiti alle raccomandazioni OMS, sia “temporanee” che “permanenti”...).

Invece [le ultime raccomandazioni interinali](#) spingono a proseguire le vaccinazioni con i vaccini disponibili in vista di uno scenario “base”, che al momento considerano attendibile:

- intervallo più lungo per i booster aggiuntivi (oltre al 1° booster...) a gruppi prioritari
- ai gruppi a rischio medio non siano più raccomandati di routine altri richiami oltre il 1°
- richiamo aggiuntivo in gravidanza entro metà 2° secondo semestre, se l'ultima dose è stata somministrata >6 mesi prima
- richiamo aggiuntivo (2° booster) per gli operatori sanitari 12 mesi dopo ultima dose
- serie primaria + booster per giovani adulti sani o bambini a rischio
- per bambini e adolescenti sani (unico gruppo definito a bassa priorità d'uso) considerare serie primarie, in base a contesto, costi...

(anche in quest'ultimo caso, tuttavia, [ECDC ed EMA hanno precisato](#) il 7 giugno 2023 che anche per i bambini di età inferiore ai 5 anni, senza storia di vaccinazione o precedente infezione da Sars-CoV-2, è indicata una serie primaria [NB: non solo “di base”], di 2 o 3 dosi a seconda del vaccino specifico appena adattato...).

L'accanimento delle Istituzioni preposte, insieme all'indifferenza verso le prove scientifiche di diverso segno che continuano a accumularsi, lascia purtroppo il sospetto di conflitti di interessi sia commerciali (incluso il deprecabile fenomeno della “cattura del regolatore”) sia di potere o di altra natura, che dovrebbero stimolare un ampio dibattito, anche al di fuori di un gruppo con la specifica sensibilità, come sono i NoGrazie.

Alberto Donzelli

1. Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, et al. Long-term COVID-19 booster effectiveness by infection history and clinical vulnerability and immune imprinting: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis* 2023; <https://doi.org/10.1016/S1473->
2. Tamandjou C, Auvigne V, Schaeffer J, et al. Effectiveness of second booster compared to first booster and protection conferred by previous SARS-CoV-2 infection against symptomatic Omicron BA.2 and BA.4/5 in France. *Vaccine* 2023;41(17):2754-2760. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.03.031.
3. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, et al. Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Bivalent Vaccine, *Open Forum Infectious Diseases*, 2023;ofad209, <https://doi.org/>.
4. WHO, Global Covid-19 Vaccination Strategy in a Changing World, July 2022 update.
5. Fraiman J, Erviti J, Jones M, et al. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults, *Vaccine*, 2022, 40: 5798-5805, <https://doi.org/10.1016/j.>
6. Trougakos IP, Terpos E, Alexopoulos H, et al. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. *Trends Mol Med*. 2022 Jul;28(7):542-554. <https://doi.org/10.1016/j.> Epub 2022 Apr 21.
7. Cosentino M, Marino F. Understanding the pharmacology of COVID-19 mRNA vaccines: playing dice with the spike? *Int J Mol Sci* 2022; 23(18),10881; <https://doi.org/10.3390/>
8. Rosenblum HG, Gee J, Liu R, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis* 2022;22(6):802-812. <http://dx.doi.org/10.1016/>
9. Hause AM, Baggs J, Marquez P, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Adults — United States, September 22, 2021–February 6, 2022. *MMWR* 2022;71:249-254.
10. Hause AM, Gee J, Baggs J, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021. *MMWR* 2021;70(31):1053-1058. (see Table 3).
11. Mansanguan S, Charunwatthana P, Piyaphanee W, et al. Cardiovascular Manifestation of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents. *Trop Med Infect Dis* 2022;7(8):196. <http://dx.doi.org/10.3390/>
12. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:403-416. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389. Supplementary Appendix Table S4.
13. Supplement to: Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. <http://dx.doi.org/10.1056/>
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim analysis of COVID-19 vaccine effectiveness against Severe Acute Respiratory Infection due to SARS-CoV-2 in individuals aged 20 years and older – third update. ECDC: Stockholm; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/>