

Industria del farmaco e indipendenza delle linee guida cliniche

Simone Baldovino, Savino Sciascia, Roberta Fenoglio, Daniela Rossi e Dario Roccatello

Struttura Complessa Universitaria CMID-Nefrologia e Dialisi, Centro Universitario di Eccellenza per le Malattie Nefrologiche, Reumatologiche e Rare (Membro reti ERK-net, ERN-Reconnect and RITA-ERN) e Centro di Coordinamento della Rete Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Ospedale Hub San Giovanni Bosco e Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università di Torino

Hanno condiviso e sottoscritto il documento i seguenti Colleghi, Soci e Collaboratori dell'Accademia di Medicina di Torino:

Alessandro Bargoni, Marco Bobbio, Ettore Bologna, Teresa Cammarota, Carlo Campagnoli, Mario Campogrande, Caterina Casadio, Alessandro Comandone, Pier Giuseppe De Filippi, Giuliano Faccani, Giulio Fornero, Giancarlo Isaia, Renata Marinello, Enzo Medico, Giovanni Minisola, Mario Nano, Floriano Rosina, Francesco Scaroina, Piero Stratta, Vincenzo Villari, Elsa Viora

Come tutte le attività economiche le industrie farmaceutiche hanno come obiettivo lo sviluppo di ricchezza. L'obiettivo viene perseguito attraverso la produzione di beni intesi a soddisfare le necessità dei consumatori. I beni prodotti dalle industrie farmaceutiche hanno però due peculiarità. Innanzitutto farmaci e dispositivi biomedici non sono un generico bene di consumo, ma hanno implicazioni dirette sulla salute, uno dei diritti fondamentali del cittadino che in Italia è tutelato dalla Costituzione. In secondo luogo, l'onere dell'acquisto del farmaco o del dispositivo biomedico nella maggior parte dei casi non ricade direttamente sul fruitore, ma è soggetto a rimborso da parte di un'assicurazione (come negli USA) o viene sostenuta direttamente dallo Stato (come avviene in Italia).

La valutazione di qualità dei farmaci e dei dispositivi biomedici è demandata agli enti regolatori (negli USA la Food and Drug Administration —FDA— e in Europa la European Medicines Agency —EMA) che valutano i risultati degli studi clinici promossi dall'industria sul prolungamento della sopravvivenza, il miglioramento della qualità di vita, la riduzione della durata di malattia e l'entità degli effetti avversi. In Italia, l'ente regolatorio che si occupa di farmaci è l'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco che svolge anche un'attività di negoziazione del prezzo del presidio.

Il costo del farmaco è soggetto ad ampie lievitazioni perché l'ente che ne sostiene la spesa (in Italia lo Stato) non soltanto deve confrontarsi con l'ovvia propensione al rialzo da parte dell'industria, ma è anche soggetto alle pressioni del fruitore (il paziente o più spesso le Associazioni dei pazienti), ciò che riduce i margini di contrattazione.

Le società scientifiche svolgono un'attività complementare alle agenzie regolatorie valutando l'appropriatezza dell'introduzione dei farmaci nelle linee guida cliniche.

La definizione di *linea guida clinica* è molto ampia e si avvale di vari documenti intesi a supportare raccomandazioni di pratica clinica basate sull'evidenza scientifica disponibile. Oltre che dalle società scientifiche le linee guida possono essere sviluppate da diverse organizzazioni: associazioni professionali, istituzioni sanitarie o governi e possono coprire una vasta gamma di aspetti sanitari, dalla diagnosi alla gestione terapeutica alla prevenzione delle malattie.

Che il carattere di indipendenza debba essere un requisito irrinunciabile delle linee guida cliniche appare ovvio: esse dovrebbero essere imparziali, non condizionate da fattori estranei al benessere del paziente e allineate alla sostenibilità del sistema di cura. Ingerenze economiche o asservimento a strategie politiche le renderebbero inutili o perfino nocive per il paziente e dannose per la tenuta del tessuto sociale. Nondimeno la realizzazione di linee guida completamente esenti da influenze esterne continua a rappresentare una sfida.

L'imparzialità delle linee guida si fonda sul coinvolgimento incondizionato di professionisti che attraverso l'analisi della letteratura scientifica formulano raccomandazioni basate sulle evidenze disponibili con un percorso di trasparenza e di verificabilità dell'intero processo di elaborazione.

Le possibili interferenze dell'industria (mediante l'enfaticizzazione degli effetti positivi del farmaco, l'oscuramento o la minimizzazione degli effetti avversi e il deprezzamento delle alternative terapeutiche) si fondano soprattutto sulla *sponsorizzazione delle sperimentazioni cliniche* (i cui risultati, di proprietà dell'ente promotore, sono diffusi a propria discrezione) e sul *coinvolgimento nella stesura delle linee guida di professionisti in conflitto di interesse* diretto o indiretto.

Non infrequentemente, nella stesura delle linee guida ed i percorsi diagnostico-terapeutici sono coinvolti *opinion leader* con conflitti di interesse talora nemmeno dichiarati e spesso le linee guida vengono prodotte direttamente con il supporto dell'industria dichiarato come "*non condizionante*".

Alcune recenti proposte come quella dell'*Evidence based manifesto for better healthcare* suggeriscono un più serrato controllo dei conflitti di interessi [Heneghan et al BMJ. 2017;357:j2973. doi:10.1136/bmj.j2973], ma sono spesso disattese. Queste indicazioni si scontrano infatti con la difficoltà di rendere completamente trasparenti i rapporti fra industria e *opinion leader* coinvolti nella realizzazione di linee guida.

I contratti tra industria e ricercatore contengono spesso clausole intese ad impedire la diffusione di informazioni relative allo sviluppo dei prodotti della ricerca con esplicito impedimento per il ricercatore ad operare la verifica e la veridicità dei dati e l'attendibilità delle analisi statistiche.

Le strategie utilizzate per ritardare o scoraggiare la pubblicazione dei risultati di *trial* clinici negativi o sfavorevoli sono molteplici. Impongono l'approvazione da parte dell'industria della sottomissione del manoscritto per la pubblicazione, la richiesta di una preventiva revisione (su base contrattuale) del manoscritto, l'imposizione di modificazioni anche sostanziali pena l'assegnazione della stesura definitiva ad altri ricercatori coinvolti nel *trial* clinico

Ovviamente al ricercatore è richiesta un'attenta lettura dei termini del contratto, ma nella maggior parte dei casi ciò non avviene. Talora il ricercatore reputa *time-consuming* la disanima dei termini contrattuali che vengono acquisiti come formulazioni *standard* non suscettibili di cambiamenti. In altri casi il ricercatore ha sviluppato un rapporto fiduciario con l'industria e assume come scontata la buona fede dell'interlocutore. Spesso non comprende appieno i termini del contratto, non intuisce le possibili conseguenze etiche e legali e non ritiene di avvalersi di un supporto legale o non ha le risorse per poterlo fare. Non infrequentemente, l'opportunità di accedere a sperimentazioni innovative potenzialmente vantaggiose sia sotto il profilo economico che di progressione di carriera soverchia l'aspirazione alla difesa dell'indipendenza accademica.

Il ricercatore dovrebbe invece poter esaminare per primo gli esiti dello studio. E dovrebbe poterlo fare in maniera incondizionata. Dovrebbe poter rivendicare il diritto di pubblicare i dati tempestivamente anche se gli *outcome* risultassero negativi. Dovrebbe poter pubblicare indipendentemente i dati di singolo centro, altrimenti oscurati, negli studi policentrici, da risultati cumulativi ottenuti anche da centri di affidabilità questionabile. Dovrebbe in sintesi poter presentare o pubblicare gli *outcome* dello studio in cui è stato coinvolto senza interferenze dello *sponsor*.

La stesura delle linee guida potrebbe istituzionalmente coinvolgere anche agenzie regolatorie e istituti di ricerca nazionali (in Italia l'Istituto Superiore di Sanità) e figure non sanitarie in grado di valutare anche *l'impatto costo-efficacia* dei nuovi presidi ed i parametri di definizione delle indicazioni d'uso potrebbero essere estesi alle attitudini psicologiche e le necessità familiari e lavorative dei pazienti.

Inoltre, al fine di garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari fornendo le migliori cure possibili e ricucendo la fiducia dell'opinione pubblica nei confronti della medicina, occorrerebbe introdurre cambiamenti capaci di assicurare una maggior trasparenza nei rapporti fra industrie, *opinion leader*, medici ed altri operatori sanitari, associazioni di pazienti, decisori politici ed agenzie regolatorie. Ma è necessaria una disanima disincantata dello scenario nel quale interagiscono i tre principali attori coinvolti: l'industria, il mondo accademico e le Associazioni dei pazienti.

L'industria non va demonizzata. Supporta i due terzi della ricerca farmacologica nel mondo, ma non è un ente di beneficenza: esiste in quanto produce utili per i propri azionisti.

I professionisti della ricerca sono oggettivamente corruttibili, non necessariamente in maniera plateale, ma attraverso contratti di convenienza di per sé non condannabili, ma chiaramente condizionanti.

Le associazioni dei pazienti sono intrinsecamente inclini alla fruizione di nuovi presidi (ancorchè non necessariamente innovativi) che prospettino qualche ipotetico giovamento, non importa a quale prezzo e con quale ricaduta sulla tenuta dei sistemi sanitari regionali e nazionali.

Assunta la naturale propensione al vantaggio individuale dei tre principali attori dello scenario di sviluppo di nuovi presidi che arricchiscono l'armamentario terapeutico, appare critica l'imposizione di regolamentazioni rigide intese a calmierare il costo dei farmaci, "blindare" i conflitti di interesse dei ricercatori e dei clinici coinvolti, stabilire dei limiti di costo-efficacia dei nuovi farmaci che tengano conto del loro impatto sulla spesa sanitaria globale fissando parimenti limiti invalicabili alla pressione delle associazioni dei pazienti sugli enti regolatori e sui governi. Se a ciò non si provvede, il rischio è che salti il *banco della sostenibilità*. A quel punto, nessuna assicurazione sarebbe disposta a sostenere il costo di alcune delle terapie attualmente impiegate. e nessuna *Company* sarebbe incline a sviluppare farmaci innovativi per sistemi sanitari incapaci di reggere l'onere della spesa. Sull'altro fronte, tenuto conto dell'impatto

dell'industria nella ricerca biomedica, ricercatori e clinici non soltanto si troverebbero nell'impossibilità di condurre sperimentazioni su nuovi agenti farmacologici sponsorizzati, ma difficilmente potrebbero sostenere l'impegno, anche organizzativo, di studi *no-profit* e le Associazioni dei pazienti perderebbero la speranza di veder sviluppare robuste proposte terapeutiche innovative.