



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. 95 – Settembre 2021

Ne parliamo ancora

Nel numero scorso (Lettera Informativa n. 94), sotto il titolo “*Per Bassetti finanziamenti e viaggi da Big Pharma, tra cui Astrazeneca e Pfizer*” riportammo i link a un paio di articoli che evidenziavano la relazione economica del luminare televisivo col mondo dell’industria farmaceutica. In questo numero ci torniamo sopra, per considerazioni diverse.

In premessa va detto che i NoGrazie rifuggono da qualunque atto aggressivo, fisico o verbale, a danno di chiunque. Ci rincesce che ciò sia avvenuto nei confronti di un professionista verso il quale esprimiamo osservazioni, anche critiche: ci rincesce perché non vogliamo essere

Segue a pag. 2

Indice

Ne parliamo ancora	1
Vaccino anti-Covid Moderna per gli adolescenti	3
La grande rapina sul prezzo dei vaccini anti-Covid-19	7
Sangue di granchio, ingrediente indispensabile per il vaccino anti-COVID	7
Nuovi farmaci antitumorali, approvazione accelerata e conflitti di interessi	8
Green pass ai tempi della peste	9
Editoriali e conflitti di interessi in oncologia	10
Sunshine Act negli USA: fidati, ma verifica	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.

Ne parliamo ancora

Segue da pag. 1

accomunati, per qualsiasi verso, nel pensiero di qualcuno, a chi ha assunto quegli atteggiamenti che ripudiamo: i NoGrazie combattono contro i conflitti d'interessi (Cdl) con le armi della tolleranza e della documentazione.

Non bisogna, poi, sottacere l'atteggiamento, comunque insolente e divisivo, di chi etichetta il dissenso con espressioni come NoVax, Negazionisti, e altro; "i vaccinati" e "i non vaccinati" sono persone che, alla luce della propria situazione esistenziale e conoscitiva, hanno fatto una scelta, si spera libera. E per la loro scelta meritano rispetto, non derisione, esclusione sociale o reclusione.

Quanto ai finanziamenti dell'industria a enti e privati, bisogna dire che questi non sono illeciti, che c'è chi considera lusinghiera la scelta che fa la grande industria quando si avvale della consulenza di professionisti qualificati o di istituti di eccellenza; ed è ben comprensibile che la prestazione di così importanti collaboratori sia valutata, dalle imprese, anche in termini monetari.

Del resto, diciamolo ancora una volta, il Cdl non è reato. Tale sarebbe la corruzione, o ancor più la concussione. Ma il Cdl è l'esposizione di chi cura *al rischio* di essere influenzato da chi lucra sulle cure: è un rischio e un'opportunità rispettivamente, visto dalle due facce.

Da molti studi è ben noto che doni, compensi e favori da parte dell'industria, persino quelli minimi, determinano un riguardo, anche inconsapevole, del prescrittore (o decisore) a favore del marchio o del prodotto che ha fatto l'elargizione; l'industria lo sa bene che un vincolo di riconoscenza acceca anche coloro che hanno la vista chiara. Si pubblichino, dunque, i doni perché doverosamente i Cdl siano palesi.

Perciò ci allarma la sparizione di un intero capitolo di Cdl dal curriculum che il prof. Bassetti aveva reso pubblico tre anni fa. Quella qui a destra è la pagina di LinkedIn del Professore, impostata nel marzo 2018: dopo la partecipazione a numerosi congressi elenca le case farmaceutiche per le quali partecipa ai rispettivi *Global advisory board and international*. Da quando la presenza in televisione del Professore si è fatta assidua, più d'un giornalista ha approfondito la sua posizione e ha segnalato i rapporti suoi (ma non solo) con le Ditte e anche le cifre dei contributi da quelle erogati negli anni recenti:

<https://www.ilprimatonazionale.it/primo-piano/codici-trasparenza-abbiamo-fatto-conti-tasca-esperti-televisivi-vaccini-205746/> ,

<https://www.secondopianonews.it/news/salute/2021/07/06/per-bassetti-finanziamenti-e-viaggi-da-big-pharma-tra-cui-astrazeneca-e-pfizer.html>,

- Hong Kong Society of Infectious Diseases 2014
- Canadian Society of Critical Care Medicine
- Brazilian Society of Infectious Diseases 2013-2017
- Brazilian Society of Critical Care Medicine 2017
- Chinese Society of Critical Care 2013-2013
- European Congress of Urology 2013
- International Congress of Gynecology and Obstetrics 2012
- International Congress of Infectious Diseases, 2016
- Korean Society of Hematology, 2016
- Romanian Society of Anesthesiology, 2013,2014,2015,2016, 2017
- French Society of Anesthesiology and Critical Care (SRLF) 2014,2015,2016
- Slovenian Society of Infectious Diseases 2013,2014,2015,2016
- Croatian Society of Infectious Diseases 2016
- European Association of Hospital Pharmacists 2016

Genova, 18-07-2021



- Korean Society of Hematology, 2016
- Romanian Society of Anesthesiology, 2013,2014,2015,2016, 2017
- French Society of Anesthesiology and Critical Care (SRLF) 2014,2015,2016
- Slovenian Society of Infectious Diseases 2013,2014,2015,2016
- Croatian Society of Infectious Diseases 2016
- European Association of Hospital Pharmacists 2016

Membro del Global advisory board and International delle seguenti industrie farmaceutiche:

- Pfizer
- MSD
- Astellas
- Angelini
- Aventis
- Tetrphase
- Bayer
- Paratek
- The Medicine Company
- Achaogen
- Cidara
- Menarini
- Nabriva

Il sottoscritto dichiara inoltre di essere informato, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 13 del D. Leg.vo 30.6.2003, n.196, che i dati personali raccolti sono trattati dall'Università degli Studi di Genova ai sensi del Regolamento in materia, di cui al D.D.R.R. nn. 198 dell'11.7.2001 e 165 del 12.4.2006.

Udine, 10-03-2018

FATTO, LETTO E SOTTOSCRITTO



<https://www.iltempo.it/attualita/2021/08/24/news/matteo-bassetti-pfizer-curriculum-sparito-global-advisory-board-international-big-pharma-azienda-farmaceutica-28419610/> ,

<https://www.corvelva.it/approfondimenti/sistema-sanita/case-farmaceutiche/efpia-italia-tutti-i->

[trasferimenti-di-valore-delle-big-pharma.html](#) .

Da questo mese di luglio, un capitolo è stato cancellato e i global advisory board non sono più citati nel curriculum (immagine sopra a sinistra).

“Non ho nulla da nascondere” dichiara a un giornale di recente: “Pfizer, Bassetti smonta la bufala: Mai fatto parte di advisory board sui vaccini”; ma non è una bufala, il Professore conferma la cancellazione colla giustificazione che le collaborazioni non erano sui vaccini.

(<https://www.ilgiornaleditalia.it/news/cronaca/283864/pfizer-bassetti-smonta-la-bufala-mai-fatto-parte-di-advisory-board-sui-vaccini-.html>).

Allora, il Professore, perché avrà cancellato un così prestigioso titolo professionale?

Vaccino anti-Covid Moderna per gli adolescenti

Il New England Journal of Medicine ha pubblicato i risultati del RCT condotto da Moderna sugli adolescenti tra 12 e 17 anni di età.(1,2) Affrontando l’analisi del RCT, va premesso che la credibilità dei risultati favorevoli (alla tecnologia sanitaria in sperimentazione) è bassa, per la compresenza di almeno tre delle quattro maggiori condizioni che declassano la credibilità di una ricerca:(3)

- sponsor commerciale,(4) oltretutto monosponsor, il che è risultato costituire un’aggravante dell’aggravante;(5)
- relazioni finanziarie dei ricercatori principali,(6) in realtà il primo Autore non dichiara relazioni particolari, ma 10 degli altri 13 dichiarano relazioni importanti/importantissime con Moderna, compresi i due biostatistici, che dovrebbero sempre essere indipendenti;
- interruzione prima del termine pianificato “per benefici”,(7) la distorsione per esagerazione dei benefici è massima quando gli eventi sono meno di 200, ma resta significativa anche quando sono più di 500;
- e dubbi sul mantenimento della quarta condizione,(8) dato che un doppio cieco è molto difficile da mantenere, in considerazione della pesante sproporzione di reazioni avverse tra il vaccino e l’iniezione salina di controllo.

Quanto sopra richiamato, però, si traduce all’opposto in credibilità molto alta quando si riportano risultati sfavorevoli al prodotto dello Sponsor (che pure saranno in seguito esaminati), perché è del tutto implausibile che i ricercatori forzino i dati per danneggiare lo Sponsor che li paga e li incentiva, anche con azioni dell’Industria produttrice. In ogni caso, lo Sponsor Moderna dichiara senza reticenze nella 2^a pagina del RCT pubblicato sul NEJM (le sottolineature sono mie): “*The trial sponsor, Moderna, was responsible for the overall trial design (with input from the Biomedical Advanced Research and Development Authority), site selection and monitoring, and data analysis. Investigators were responsible for data collection. Two medical writers funded by Moderna assisted in drafting the manuscript for submission.*”

La Tabella sottostante mostra i risultati principali. Il RCT studia per una durata mediana di 53 giorni dopo la 2^a dose (ma per l’efficacy non considera i 13 giorni successivi alla 2^a dose, dunque studia l’efficacia per 40 giorni) 2.489 adolescenti di 12-17 anni che hanno ricevuto le due dosi di vaccino vs 1.243 adolescenti che hanno ricevuto una iniezione salina di “placebo”. L’obiettivo primario è stato la sicurezza, uno di quelli secondari l’efficacia teorica (efficacy).

Caratteristiche	Vaccino	Placebo
Partecipanti (2 dosi)	2.486	1.240
Casi di Covid-19*	0	4
Tasso di incidenza (casi)	0%	0,32%
Efficacia protettiva (IC95%) (casi)	93% (48% - 100%)	
Differenza di rischio (casi)	0,32%	
NNV per evitare 1 caso	310	
Infezioni asintomatiche*	21	16
Tasso di incidenza (infezioni asintomatiche)	0.8%	1,3%
Efficacia protettiva (IC95%) (infezioni asintomatiche)	39% (-25% - 70%)	
Differenza di rischio (infezioni asintomatiche)	0,5%	
NNV° per evitare 1 infezione asintomatica	200	
Reazioni locali gravi ^{&} (somma dopo 1 ^a e 2 ^a dose)	(6,8% + 8,9% =) 15,7%	
Reazioni gravi totali (somma dopo 1 ^a e 2 ^a dose, cui detrarre il 50% delle reazioni gravi sistemiche verificatesi nel gruppo placebo)	(7,95% + 18,35% =) 25,7% + 0,1 = 25,8%	
NNV per causare una reazione avversa grave (NNH°)	3,9	
Persistenza delle reazioni avverse <i>solicited</i> (cioè indagate in modo attivo)	Una media di circa 4 giorni	

* da 14 giorni dopo la seconda dose

° numero di soggetti da vaccinare: per **evitare** un evento sfavorevole → NNV
per **causare** un evento sfavorevole → NNH)

& tutte senza eccezioni ascrivibili al vaccino (perché un gruppo di controllo appropriato per le reazioni locali è “non fare nulla”, cioè non iniettare qualcosa che in un RCT in doppio cieco non si sa cosa sia → effetto irritante dell’iniezione + effetto nocebo)

Nelle conclusioni gli autori affermano “*acceptable safety profile in adolescents*”. Giudichino i lettori quanto corrisponda ai dati l’*accettabilità* dichiarata. Le reazioni avverse rilevate con sorveglianza attiva nella 1^a settimana si avvicinano al 95% per quelle locali e superano l’86% per quelle sistemiche. Qualche definizione internazionale:

- *Grade 1 - Mild: symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities*
- *Grade 2 – Moderate: symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities*
- *Grade 3 – Severe: symptoms causing inability to perform usual social & functional activities*
- *Grade 4 – Potentially life-threatening: symptoms causing inability to perform basic self-care functions OR Medical or operative intervention indicated to prevent permanent impairment, persistent disability, or death.*
- *Serious adverse events (SAEs) - any untoward medical occurrence that:
resulted in death,
was life-threatening,
required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
or resulted in persistent disability/incapacity.*

NB: in un RCT non è accettabile dire “no vaccine related SAEs”, ma ci si dovrebbe limitare a rilevare le differenze, nel bene e nel male, attribuendole di regola al trattamento sperimentale,(9) salvo ben motivate eccezioni legate a eventi indiscutibilmente accidentali.

A differenza di quanto di regola si sente dire, le reazioni avverse non sono state soprattutto lievi (*Grade 1*): infatti, quelle moderate (*Grade 2*) in vari casi, in particolare per le reazioni sistemiche, sono decisamente più di quelle lievi. Le gravi (*severe, Grade 3*) sono inabilitanti per tutta la loro durata. Notare che il RCT non specifica la suddivisione delle durate per Gradi, si limita a informare che “*Solicited local or systemic reactions generally persisted for a mean of approximately 4 days*”, ma in una parte dei casi evidentemente di più, perché la tabella S5 dell’Appendice riporta i casi in cui sono persistite oltre i 7 giorni. Va poi respinto ogni tentativo di considerare gli effetti avversi riportati al netto di quanto appare nel gruppo placebo, in particolare per le reazioni locali, che sarebbero zero con un vero placebo, consistente nel non fare nulla).

Ci sono inoltre state nel gruppo vaccinato 3 reazioni molto gravi (*Grade 4* – Tabella S8, iperpiressia, mal di testa e vomito di grande violenza), che hanno richiesto l’accesso ospedaliero al dipartimento di urgenza/emergenza o in ricovero. Tre sono poche? Non proprio, sono l’1,2 per mille, cioè, proiettate su 3.415.239 ragazzi italiani dai 12 ai 17 anni, significherebbe mandare in ospedale circa 4.100 nostri ragazzi, oltre a quelli che avrebbero/avranno reazioni inabilitanti gravi (*severe*, di grado 3), che sono molti di più: 6,8% dopo la 1^a iniezione, cioè oltre 232 mila, e 8,9% dopo la 2^a iniezione, cioè 304 mila. Di questi, quelli con affaticamento grave sarebbero 51.200 dopo la 1^a iniezione, e circa 260.000 dopo la 2^a. Potrebbe essere utile sottoporli ad accertamenti (troponina di screening, ecografia cardiaca, per arrivare nel caso a una risonanza magnetica) per capire quanti di questi nascondano qualche forma di miocardite o pericardite, come ha mostrato il caso del farmacista di Bari che ha voluto vederci chiaro sull’affaticamento grave del figlio adolescente.(10)

Chi obiettasse che nella realtà non vi sarebbe la percezione di danni così frequenti, dovrebbe ricredersi esaminando i dati di v-safe, il più vasto programma di sorveglianza (quasi) attiva fatto partire dai CDC USA, cui fa riferimento la sottostante Tabella, che mostra le reazioni riferite da adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (N = 129.059) che hanno completato almeno un’indagine v-safe sullo stato di salute relative ai giorni 0-7 dopo aver ricevuto il vaccino Pfizer BioNTech COVID-19 negli Stati Uniti dal 14-12-2020 al 16-07-2021,(11) con proiezioni delle percentuali di effetti rilevati sulla corrispondente popolazione italiana.

età	Dati di sorveglianza v-safe (CDC USA)				Proiezione sui minori italiani		
	16-17		12-15		16-17	12-15	12-17
n	129.059				1.141.847	2.272.563	3.414.410
	1 ^a dose	2 ^a dose	1 ^a dose	2 ^a dose			
Impatti sulla salute, %	11,0	28,6	10,6	25,4			
Incapacità di svolgere le normali attività quotidiane	9,0	24,7	9,3	23,1	384.802	736.310	1.121.112
Incapacità di lavorare o frequentare la scuola	3,7	11,6	2,4	6,1	174.703	193.168	367.871
Necessità di cure mediche	0,5	0,6	0,5	0,8	12.560	20.543	42.103
Telemedicina	0,1	0,2	0,1	0,2	3.426	6.818	10.244
ambulatorio	0,2	0,2	0,2	0,3	4.567	11.363	15.930
Visite pronto soccorso	0,1	0,2	0,1	0,2	3.426	6.818	10.244
Ricoveri	0,02	0,03	0,02	0,04	571	1.364	1.935

A fronte di questi seri danni, quale sarebbe il beneficio? Nel RCT di Moderna il gruppo placebo ha mostrato 4 (quattro) casi di Covid-19 sintomatica (0,33% dei partecipanti), diciamo pure 8 nel fare un confronto con il gruppo vaccinato, di numerosità doppia, nel quale però si sono manifestate (2.482+2.478=) 4.960 reazioni avverse locali, di cui (170+220=)390 gravi, tutte da attribuire al vaccino; e (1.701+2.134=)3.835 reazioni avverse sistemiche, di cui (46+340=)386 gravi, queste ultime in massima parte da attribuire al vaccino, e 3 molto gravi, da vaccino. Un cattivo affare per questi ragazzi, cui si è anche preclusa un'infezione naturale con conseguenze quasi invariabilmente lievi (v. Aggiornamento nazionale ISS al 14 luglio '21, pubbl. 16 luglio: da 0 a 19 anni ~50% asintomatici, ~30% paucisintomatici, ~20% casi lievi) e il lascito di un'immunità più robusta e duratura di quella vaccinale, allo stato delle conoscenze,(12,13) con ricadute positive anche sulla



“circolazione del virus” nella comunità. (NB: per documentazione di quest’ultima affermazione si può far riferimento alle slide da 53 a 57 dell’incontro del 31/07/2021 del Gruppo di Studio InfoVax Evidence Based, <https://www.sostenibilitaesalute.org/documenti-gds/>).

L’immagine di una bilancia può servire per rappresentare graficamente il bilancio tra effetti avversi severi e benefici supposti (che è discutibile siano tali, se valutati nel tempo, dato che con le vaccinazioni si rischia di privare questi ragazzi di una protezione ben più robusta e duratura di quella vaccinale).

Alberto Donzelli

1. Ali K, Berman G, Zhou H et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *New Eng J Med* 2021 Aug 11, doi: 10.1056/NEJMoa2109522
2. Supplement to: Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2109522
3. <http://www.nograzie.eu/wp-content/uploads/2021/04/Lettera-90.pdf>, pag. 5-7
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132025/>
5. <https://www.bmj.com/content/335/7631/1202>
6. <https://www.bmj.com/content/bmj/356/bmj.i6770.full.pdf>
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332404/>
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22945832/>
9. https://autismoevaccini.files.wordpress.com/2015/12/rapporto_istisan_menb_jun_2015.pdf, p. 2.2.2 Sicurezza, pagina 24
10. <https://www.liberoquotidiano.it/news/italia/27791380/vaccino-pfizer-difficolta-camminare-farmacista-scoperta-inquietante-sangue-figlio.html>
11. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>
12. [Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections | medRxiv](#)
13. [Typically asymptomatic but with robust antibody formation: Children’s unique humoral immune response to SARS-CoV-2 | medRxiv](#)

La grande rapina sul prezzo dei vaccini anti-Covid-19

[Ilaria Sesana](#), 30 Luglio 2021

Un'analisi condotta dalla "People's Vaccine Alliance" stima un costo medio di produzione del siero anti-Covid-19 di Moderna e Pfizer/BioNTech di poco superiore ai due dollari. Ma le due aziende vendono le dosi a prezzi anche 24 volte superiori il costo di produzione. Drenando le risorse pubbliche nei Paesi ricchi e limitando l'accesso ai vaccini in quelli più poveri.

Continua a leggere: <https://altreconomia.it/la-grande-rapina-sul-prezzo-dei-vaccini-anti-covid-19/>

Sangue di granchio, ingrediente indispensabile per il vaccino anti-COVID

Questa piccola riflessione sulla biodiversità parte dalla lettura di una lettera apparsa di recente sul Lancet.(1) Sulle spiagge del New Jersey, quando arriva la luna piena, migliaia di granchi a ferro di cavallo (horseshoe crab) si affollano per deporre le uova. Per gli uccelli marini, e per altri esseri viventi che contribuiscono alla biodiversità della baia, è un grande banchetto, essenziale per la loro sopravvivenza. Questo tipo di granchio (in realtà più vicino agli aracnidi), che può arrivare a 50 cm di diametro, è presente sulla terra da circa 450 milioni di anni, ha visto cioè comparire e scomparire i dinosauri, giungendo intatto fino ai nostri giorni come un vero e proprio fossile vivente. Da qualche decennio il suo numero si sta riducendo, oltre che per la pesca e il deterioramento delle baie marine, a causa del suo sangue prezioso. Decine di migliaia di granchi ogni anno sono salassati e poi rigettati nell'oceano. Dal loro sangue si estrae un lisato di cellule (amebociti) che riconosce e neutralizza tutte le endotossine batteriche. Per questa ragione è usato per rimuovere i contaminanti presenti in farmaci, vaccini e protesi articolari, che in caso contrario potrebbero essere letali per i riceventi. Questa tecnica è in vigore dal 1970 e nel 1977 ha ricevuto l'approvazione FDA. Dopo la procedura, i granchi sono rigettati in mare. Sembra però che il 30% non si riprenda dopo il salasso e che le femmine sopravvissute abbiano ridotta capacità di generare. Negli anni '90, i biologi marini ne stimavano 1,24 milioni di unità presenti nella baia del Delaware, nel 2019 sembra che il numero si sia ridotto a poco più di 300mila. Tre ditte, le uniche a produrre il lisato negli USA, sostengono il contrario.

Per loro si tratta di un vero affare. Per la precisione, il lisato del sangue di granchio costa sul mercato 60mila\$ a gallone (quasi 16mila € al litro). Molte delle aziende che producono vaccini anti-Covid, ormai una trentina, sostengono che non esiste alternativa per testarne la sicurezza. Dal 2016 Europa e Giappone hanno adottato un'alternativa sintetica realizzata dall'Università di Singapore negli anni '90, una proteina chiamata fattore ricombinante C (rFC), che qualche azienda americana aveva iniziato a usare. Di recente Pfizer ha dichiarato di non usare il sangue di granchio, anche se dal 2020 la farmacopea statunitense ha rifiutato l'alternativa rFC accettando per la registrazione solo il lisato del sangue di granchio. Chi vuole vendere un prodotto negli USA deve usare soltanto questo metodo.

Nessuno sa con precisione quale sarebbe l'impatto sull'ambiente se questo granchio scomparisse, cosa già avvenuta a Taiwan per una specie analoga. La perdita di biodiversità non viene spesso presa in considerazione, ma comporta un lento e irreversibile deterioramento della natura che ci circonda. La Convenzione sulla diversità biologica, nata a Rio de Janeiro nel 1992, è stata ratificata fino a oggi da 196 paesi, e si applica praticamente a tutti gli organismi viventi sulla terra. Gli obiettivi strategici più recenti sono stati enunciati ad Aichi, in Giappone, nel 2011 e sono stati nominati perciò Aichi target. Obiettivi da raggiungere in parte entro il 2020 e per un completo ripristino della biodiversità entro il 2050. Per arrivare a questo, circa 90 milioni di ettari di terreno richiedono il ripristino.

L'industria farmaceutica ha operato investimenti minuscoli sulla biodiversità, che è invece sostenuta da organizzazioni governative e non, e da privati filantropi. Nel 2016, l'industria farmaceutica ha registrato enormi profitti su una spesa in farmaci pari a 1,2 trilioni di dollari. Una parte consistente di questi guadagni deriva dalla natura, se è vero che fra il 1981 e il 2014 circa 2/3 delle piccole molecole registrate presso FDA sono state ispirate, direttamente derivate, o copiate da prodotti presenti in natura. Questo vale anche per la produzione di vaccini anti-COVID. Considerando la crisi in biodiversità che sta attraversando il nostro pianeta, sarebbe corretto che una parte dei profitti venissero impegnati a garantire la conservazione delle diverse forme di vita. Investire solo l'1% della spesa farmaceutica globale da ora fino al 2050 potrebbe ripristinare circa 17 milioni di ettari di pianura alluvionale, 82 milioni di ettari di mangrovie, 5 milioni di ettari di paludi d'acqua dolce o 282 milioni di ettari di foresta. È stato calcolato che dal ripristino della biodiversità si gioverebbero anche le aziende farmaceutiche creando dividendi fino a 30 miliardi di dollari. Dovrebbero farci un pensierino.

Giovanni Peronato

Siti web consultati

<https://www.nationalgeographic.com/animals/article/covid-vaccine-needs-horseshoe-crab-blood>

<https://www.bbc.com/news/newsbeat-53333096>

<https://www.nhm.ac.uk/discover/horseshoe-crab-blood-miracle-vaccine-ingredient.html>

https://en.wikipedia.org/wiki/Horseshoe_crab

1. Canning AD, Death RG, Waltham NJ. Pharmaceutical companies should pay for raiding nature's medicine cabinet. Lancet 2021;398:840-1 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01686-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01686-X/fulltext)

Nuovi farmaci antitumorali, approvazione accelerata e conflitti di interessi

Importanti scoperte hanno contribuito ad aumentare l'aspettativa di vita per i pazienti che soffrono di diversi tipi di cancro. La riduzione della mortalità da cancro è stata principalmente dovuta alla prevenzione, alla diagnosi precoce e all'organizzazione delle cure dei pazienti oncologici. I nuovi farmaci antitumorali (i così detti "biologici") spesso offrono benefici limitati ai pazienti e i loro costi sono alle stelle. Il registro oncologico prospettico dei Paesi Bassi ha rivelato un incremento mediano nella sopravvivenza dei pazienti con tumori solidi avanzati di poco più di un mese negli ultimi 10 anni. La crescente gamma di nuovi trattamenti in oncologia può portare ad aspettative irrealistiche del paziente e, se non debitamente gestita, spinge la società a costi sanitari insostenibili.

Quali sono i fattori che probabilmente contribuiscono all'uso di trattamenti oncologici di basso valore? Con l'avvento dei programmi di approvazione accelerata dei farmaci (soprattutto negli ultimi 10 anni), le approvazioni basate su prove limitate (ad esempio l'uso di endpoint surrogati e studi non di fase 3) si verificano sempre più spesso. Cosa è un endpoint surrogato? È un marcatore che compare prima dell'endpoint primario, per questo usato per le approvazioni accelerate. Ad esempio, in oncologia:

- endpoint surrogato: la sopravvivenza libera da progressione, ovvero il tempo che intercorre tra il trattamento e la successiva ripresa della crescita tumorale;
- endpoint primari: l'aumento della sopravvivenza globale e il miglioramento della qualità della vita.

“I farmaci antitumorali che ricevono l'approvazione accelerata dalla FDA sulla base del miglioramento delle misure surrogate sono soggetti a studi di conferma. La maggior parte degli studi di conferma che verificano il beneficio dei farmaci antitumorali ad approvazione accelerata utilizzano nuovamente endpoint surrogati per la verifica. Gli studi di conferma a volte non sono

completati fino a diversi anni dopo l'approvazione accelerata. Tutti gli studi di conferma che non sono riusciti a mostrare un miglioramento nell'endpoint primario hanno utilizzato l'aumento della sopravvivenza globale come endpoint primario. L'approvazione accelerata non viene sempre ritirata, anche quando i risultati degli studi di conferma sono negativi. Le linee guida cliniche continuano a raccomandare farmaci antitumorali per indicazioni per le quali gli studi di conferma non sono riusciti a mostrare un beneficio clinico, a volte nonostante il ritiro dell'approvazione.”(1)

Ecco un esempio, fra i tanti, dal mondo reale. Il bevacizumab ricevette l'approvazione per il trattamento del cancro al seno dopo che un RCT rivelò un effetto positivo sulla sopravvivenza libera da progressione. Successivi ripetuti RCT fallirono nel confermare questo effetto positivo, non mostrarono alcun miglioramento in termini di sopravvivenza globale, anzi dimostrarono un aumento della tossicità legata al bevacizumab; l'approvazione fu quindi revocata. Rilevante è osservare che questa opzione di trattamento è attualmente ancora inclusa nelle linee guida del National Comprehensive Cancer Network sul cancro al seno.

“Senza la sponsorizzazione industriale degli studi clinici, l'innovazione potrebbe non raggiungere i nostri pazienti. Potenziali conflitti di interessi finanziari si verificano tra tutte le parti interessate, gli sperimentatori e gli editorialisti delle riviste, così come i membri delle agenzie di regolamentazione. Gli studi hanno mostrato un'associazione tra la probabilità di approvazione del farmaco nelle linee guida e i conflitti di interessi finanziari dell'autore principale.”(2)

Lorenzo Del Moro

1. Gyawali B, Rome BN, Kesselheim AS. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study. *BMJ* 2021;374

<https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1959>

2. [Schnog](#) JJB, [Samson](#) MJ, [Gans](#) ROB, [Duits](#) AJ. An urgent call to raise the bar in oncology. *BR J Cancer* 2021;16 August 2021 <https://www.nature.com/articles/s41416-021-01495-7>

Green pass ai tempi della peste

Nella Lettera 79 del marzo 2020 scrivevo come si debba alla Serenissima, causa il ripetersi di epidemie di peste, l'istituzione del Lazzaretto e delle misure di quarantena per gli infetti. Va aggiunto anche che i medici della peste per primi istituirono a Venezia l'uso della mascherina come si vede nei curiosi disegni che li raffigurano. Oltre alla maschera con il lungo naso, contenente una



spugna imbevuta di aromi o aceto per allontanare i miasmi del contagio, il medico portava un bastone che serviva a toccare indirettamente il malato e i suoi oggetti, forse antesignano del distanziamento sociale.

Dopo la terribile pestilenza del 1575/77, che fece più di 50mila morti in una città di 180mila abitanti, furono approntati documenti di attestazione di non contagiosità che permettevano la circolazione di uomini e merci, veri e propri passaporti sanitari. Abbiamo così le 'fedi di sanità', autocertificazioni in genere compilate a mano da un impiegato comunale che attestava la sanità del latore. Le 'fedi di sanità' erano documenti richiesti dai barcaioli che portavano la gente da un'isola all'altra e da una riva all'altra del Canal Grande, non attraversato da alcun ponte fino al 1591, anno di inaugurazione di Rialto.

C'erano poi le 'patenti di sanità', documenti a stampa, in genere più complessi, rilasciati e ricontrollati dalle autorità sanitarie, per evitare frodi e contraffazioni. Per ricevere la patente e poter entrare a Venezia con la mercanzia, il capitano della nave doveva elencare accuratamente il luogo di partenza, i porti toccati e se ci fossero stati attacchi di pirati durante il viaggio. In quest'ultimo caso la quarantena era d'obbligo. In assenza di epidemie, le 'patenti' erano fornite anche alla partenza da Venezia, a volte citata nel documento come 'Dominante sana'. Per dichiarazioni non veritiere erano previste pesanti sanzioni, fino alla pena di morte.

Giovanni Peronato

Editoriali e conflitti di interessi in oncologia

Il Journal of the National Comprehensive Cancer Network (JNCCN) ha pubblicato di recente uno studio che prende in considerazione i conflitti di interessi (CdI) in alcuni editoriali della 5 maggiori testate biomediche che pubblicano RCT su farmaci oncologici: NEJM, Lancet, Lancet Oncology, JAMA Oncology e Journal of Clinical Oncology.⁽¹⁾ In particolare, sono stati presi in considerazione sia i CdI 'in generale' degli editorialisti, sia i CdI definiti 'specifici', cioè con aziende produttrici del farmaco da loro commentato. Nell'anno preso in considerazione (2018), su 90 editoriali selezionati il 74% (n=67) degli autori aveva in generale CdI con case farmaceutiche, mentre il 39% (n=35) aveva CdI specifici. Gli autori della ricerca hanno anche distinto gli editoriali definiti esageratamente favorevoli verso il farmaco (12% dei casi), sottolineando come fossero maggiori le probabilità di essere stati scritti da soggetti con CdI di tipo specifico. Gli autori sottolineano come un editoriale possa influenzare l'attitudine prescrittiva degli oncologi e, nel caso sia eccessivamente favorevole al farmaco, possa danneggiare i pazienti. Un altro elemento di preoccupazione è dovuto al fatto che la percentuale di autori con CdI di tipo specifico (39%) sia raddoppiata rispetto a studi precedenti (18%) riguardanti editoriali su farmaci non oncologici. È probabile, conclude l'articolo, che gli *opinion leader* in ambito oncologico abbiano più facilmente CdI che in altre discipline. Questo, forse, perché le aziende farmaceutiche stanno concentrando il loro interesse su prodotti oncologici a costo elevato, anche se associati a effetti collaterali pesanti e a modesti risultati. Dal momento che la maggior parte delle decisioni terapeutiche in oncologia avviene in assenza di livelli di evidenza di tipo I (metanalisi o revisioni sistematiche di studi di buon livello), ecco che gli editoriali sui farmaci possono avere maggiore influenza prescrittiva. A questo si aggiunge che l'86% di coloro che preparano linee guida in oncologia ha un qualche CdI, molto spesso non dichiarato. Dovrebbe essere giunto il momento di affidare la stesura degli editoriali a ricercatori liberi da legami con le aziende farmaceutiche. Purtroppo, come ha denunciato Marcia Angell tempo fa sul NEJM, editorialisti liberi da CdI sono merce rara, anche se il BMJ sembra essere riuscito nell'intento. Sarebbe ora che tutte le riviste più importanti seguissero questo esempio.

Giovanni Peronato

1. Sharma S et al. Do editorialists with industry-related conflicts of interest write unduly favorable editorials for cancer drugs in top journals? JNCCN Online 29 Jul 2021 DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7016>

Sunshine Act negli USA: fidati, ma verifica

Nell'attesa (aspettando Godot?) di un buon Sunshine Act italiano, o preferibilmente Europeo, cerchiamo di imparare dall'esperienza di paesi dove è in vigore da anni. Negli USA, il Sunshine Act è legge dal 2010, è entrato in vigore nel 2012, e il primo database annuale completo è del 2013. La legge prevede multe salate per le ditte che non forniscono i dati delle loro transazioni finanziarie, in denaro o servizi, con operatori, associazioni e istituzioni sanitarie. Queste multe hanno finora colpito due ditte di dispositivi medici. La Medtronic ha accettato di pagare una multa da 8,1 milioni di dollari per tangenti pagate, e non dichiarate, a un neurochirurgo del Sud Dakota.(1) Medicea International, una ditta francese con filiale USA, dovrà pagare 2 milioni di dollari per aver "intrattenuto" dei medici statunitensi durante una conferenza in Francia nel 2013 e per aver omesso di dichiarare quanto speso per questi "intrattenimenti".(2) In ambedue i casi, la violazione di legge è stata rilevata, e poi confermata dai giudici, grazie a due "spifferatori" (whistleblowers, in inglese), non per un meccanismo interno alla legge che permetta delle verifiche sistematiche sul suo rispetto.

Non sono state rilevate, finora, infrazioni alla legge da parte di aziende farmaceutiche. Ma è perché non ci sono infrazioni, o perché il sistema non le rileva? Di questo si occupa un punto di vista pubblicato sul JAMA.(3) Dopo aver notato che nell'ultimo rapporto annuale completo disponibile, quello del 2019, si parla di oltre 10 miliardi di dollari per 614.910 medici e 1196 ospedali di insegnamento, gli autori riportano che nello stesso anno sono stati contattati dal programma Open Payments (il programma federale USA che gestisce il database del Sunshine Act) oltre 35.000 medici, oltre a una serie di agenzie e organizzazioni che offrono congressi, corsi e crediti ECM. Scopo di questi contatti, tuttavia, non è verificare il rispetto della legge, ma aumentare la conoscenza della stessa e la consapevolezza sulla necessità di rispettarla. Open Payments preferisce cioè, nei primi anni dopo l'entrata in vigore della legge, promuoverne l'applicazione piuttosto che verificarne il rispetto. Gli autori del punto di vista, però, ritengono che non si possa continuare a operare sulla fiducia, dando per scontato che tutti gli attori coinvolti siano probi, ma che si debba dare inizio a un serio e severo sistema di scrutinio, probabilmente a campione, che permetta di rilevare e punire le infrazioni. Senza questo passo in avanti, si darebbe ragione a coloro che, fin dall'inizio, hanno sperato che il Sunshine Act, gattopardianamente, cambiasse tutto per non cambiare nulla. Come concludono gli autori, "La dichiarazione volontaria da parte dei venditori di prodotti per i servizi di salute potrebbe non essere sufficiente quando ci sono di mezzo i conflitti di interessi. Senza una concreta minaccia di un processo giudiziario, è improbabile che la compliance sia quella che potrebbe essere".

Adriano Cattaneo

1. <https://www.justice.gov/opa/pr/medtronic-pay-over-92-million-settle-allegations-improper-payments-south-dakota-neurosurgeon>

2. <https://www.justice.gov/usao-edpa/pr/french-medical-device-manufacturer-pay-2-million-resolve-alleged-kickbacks-physicians>

3. Adashi EY, Cohen IG. Enforcement of the Physician Payments Sunshine Act: Trust and Verify. JAMA 2021; Published online August 11, 2021