



# 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/NoGraziePagolo/180764791950999>

### Lettera n. 112 – Aprile 2023

#### To mask or not to mask? Jefferson Vs Cochrane

Nella Lettera 111 di febbraio 2023, Alberto Donzelli aveva riassunto e commentato una [revisione](#) Cochrane, firmata da Tom Jefferson *et al.*, sull'efficacia dei mezzi fisici, soprattutto mascherine chirurgiche e FFP2, nell'interrompere e ridurre la diffusione di virus respiratori, SarsCov2 e non solo. Una [presa di posizione](#) di Karla Soares-Weiser, Editor-in-Chief della Cochrane Library, apparentemente a nome di tutta la Cochrane, ha scatenato un vivace dibattito.

*Segue a pag. 2*

#### Indice

<b>To mask or not to mask? Jefferson Vs Cochrane</b>	<b>1</b>
• <b>Sette punti per una discussione critica su Jefferson Vs. Cochrane</b>	<b>2</b>
• <b>Intervista di Vinay Prasay a Tom Jefferson e Carl Heneghan.</b>	<b>6</b>
• <b>Cochrane mask controversy: will EBM survive?</b>	<b>6</b>
<b>Ricerca e sviluppo non giustificano il prezzo elevato dei nuovi farmaci</b>	<b>6</b>
<b>Le malefatte di Novo Nordisk nel Regno Unito</b>	<b>8</b>
<b>Formule per l'infanzia: affermazioni senza prove</b>	<b>10</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.

## To mask or not to mask? Jefferson Vs Cochrane

Segue da pag. 1

La presa di posizione afferma che molti commentatori hanno interpretato incorrettamente le conclusioni della revisione di Jefferson, dicendo che le mascherine non funzionano. Secondo Karla Soares-Weiser, il riassunto in linguaggio semplice proposto dagli autori (“Non siamo sicuri che indossare mascherine chirurgiche o N95/P2 aiuti a rallentare la diffusione di virus respiratori, in base agli studi che abbiamo valutato”) è aperto a interpretazioni scorrette. La Cochrane si scusa per questo disguido, di cui si prende in pieno la responsabilità, E aggiunge che sta lavorando con gli autori della revisione per modificare il riassunto e chiarire le conclusioni. Apriti cielo! Tom Jefferson interviene adirato. Dice che l'editoriale di Karla Soares-Weiser è stato scritto e pubblicato senza consultare gli autori della revisione. Aggiunge che le scuse sono della stessa Karla Soares-Weiser, non certo sue, e di non essere stato contattato, a due settimane dalla pubblicazione, per modificare il riassunto. Conferma che, in base alla revisione dei trial randomizzati finora pubblicati, non vi sono prove certe che le mascherine facciano una differenza. E conclude dicendo che se gli autori delle revisioni Cochrane ricevessero una sterlina per ogni citazione o interpretazione scorretta delle loro conclusioni, a quest'ora starebbero a prendere il sole ai Caraibi, dopo essersi comprata un'isola. Data la vivacità e l'importanza del dibattito, proponiamo alcune considerazioni sui punti che sono stati sollevati nel dibattito internazionale.

### Sette punti per una discussione critica su Jefferson Vs. Cochrane

#### **1. Un solido studio osservazionale è meglio di un RCT mal fatto. In ogni caso, non è possibile costruire un solido RCT sulla validità delle mascherine per le troppe difficoltà insite.**

Dire che un solido studio osservazionale è meglio di un RCT mal fatto è un'inutile banalità. Si dica invece quali sono i “solidi studi osservazionali” cui fa riferimento, dato che quelli riportati nella metanalisi della UK Health Security Agency hanno vari bias che ne riducono drasticamente la validità.[1] Tra gli otto bias discussi da Jefferson e Heneghan (che ho commentato nella Lettera 111 di febbraio 2023, cui si rimanda) uno dei più gravi è l'assenza di un protocollo, con pre-specificazione, tra l'altro, dell'esatto periodo che si intende monitorare e della sua (adeguata) durata. Come conseguenza dell'assenza di tale protocollo, i risultati si prestano a qualsiasi manipolazione, o comunque a oggettive misinterpretazioni (ad esempio, introdurre le mascherine in prossimità del picco di un'ondata infettiva, attribuendo poi all'intervento la successiva spontanea discesa della curva).

Si dica inoltre qual è il RCT mal fatto: non certo il DANMASK-19,[2] che non ha solo dimostrato l'assenza di efficacia statisticamente significativa delle mascherine fuori casa, com'è stato soprattutto interpretato, ma ha dato indicazione di una possibile tendenza al danno, se si considerano i cluster “partecipante randomizzato + suoi familiari”, poiché questi ultimi hanno avuto in tendenza più infezioni sintomatiche nel gruppo dei partecipanti mascherati, e lo sbilanciamento resta anche se si sommano le positività al SARS-CoV-2 nei partecipanti.[3] In aggiunta, nel mese di osservazione il gruppo mascherato ha segnalato un'allarmante riduzione del 40% dell'abituale attività fisica.[2,3]

#### **2. Non è fattibile un RCT in cui tutto il gruppo di intervento usa le mascherine correttamente per tutto il tempo necessario e il gruppo di controllo non le usa mai, entrambi i gruppi frequentano gli stessi luoghi, nello stesso tempo, etc. Un RCT di questo tipo in ospedale, ad esempio, non sarebbe etico, non si può randomizzare chi indossa le mascherine e chi no.**

L'affermazione “Non è fattibile un RCT in cui tutto il gruppo di intervento usa le mascherine correttamente per tutto il tempo necessario e il gruppo di controllo non le usa mai...” è fuori luogo. Infatti, ciò che serve per promuovere una misura di sanità pubblica non è un RCT di *efficacy*

(efficacia teorica), che sposi il “punto di vista della mascherina”, o di chi la produce, o di chi la difenda in modo pregiudiziale, senza prendere atto dello stato delle prove disponibili. Servono invece RCT di *effectiveness* (efficacia nella pratica), pragmatici, con minimi criteri di esclusione, che offrano istruzioni ragionevoli al gruppo sperimentale su un uso delle mascherine ritenuto desiderabile (allo stato delle conoscenze), che registrino/prendano atto del loro uso per come si verifica nella realtà, e che privilegino i risultati di un’analisi secondo l’intenzione a trattare (*intention-to-treat*), per i buoni motivi chiariti dall’EBM.

### **3. La revisione Cochrane non riguarda espressamente l’efficacia dell’uso corretto delle mascherine, ma se l’obbligo di indossarle riduce o meno a livello di popolazione la diffusione dei virus respiratori. Dimostra in sostanza che le mascherine non servono se non usate correttamente e per tutto il tempo necessario. Ma le mascherine avrebbero un effetto a livello individuale, se correttamente indossate?**

La posizione secondo cui la revisione di Jefferson *et al.* “dimostra... che le mascherine non servono se non usate correttamente e per tutto il tempo necessario” mi pare gratuita e non supportata. Manca, infatti, la dimostrazione da studi di disegno appropriato di un bilancio favorevole dell’uso di mascherine a livello di popolazione, se usate in modo “corretto” e “per tutto il tempo necessario”: se espressa in termini così vaghi.

Vi è peraltro ragione di pensare che, in situazioni di effettivo alto rischio di trasmissione di un patogeno respiratorio, una mascherina indossata per il tempo strettamente necessario abbia un rapporto favorevole tra rischi e benefici attesi. Jefferson non si pronuncia su questa ipotesi ragionevole, in quanto il metodo rigoroso (e rigido) che adotta non gli fa prendere in considerazione ciò che non ha il supporto di ricerche valide. Se però si devono informare decisioni di sanità pubblica in tema di forti raccomandazioni o di obblighi, penso che il rigore di Jefferson sia giustificato agli occhi di NoGrazie che hanno tra i propri principi guida il riferimento alle prove di efficacia. Oltre a una corretta e non capovolta applicazione del principio di precauzione, che chiede di astenersi da interventi intrusivi, costosi, con rischi per la salute (e gravati da conflitti di interessi), se la loro utilità a livello di popolazione è quanto meno incerta.

### **4. Molti degli studi selezionati per la revisione Cochrane riguardano virus influenzali in un contesto di bassa circolazione e trasmissione rispetto alla Covid-19. Nella metanalisi non ci sono RCT che comparano espressamente l’uso di mascherine N95 e non. Non si risponde alla domanda se chi indossa la mascherina possa infettare di meno gli altri.**

“Nella metanalisi non ci sono RCT che comparano espressamente l’uso di mascherine N95 e non”. Se si intende “N95 verso nessun dispositivo di protezione” è vero, ma quando si paragonano direttamente mascherine chirurgiche con N95, il risultato è riportato in questi termini da Jefferson *et al.*: “Il confronto tra mascherine chirurgiche e respiratori FFP2 (4 RCT in contesti sanitari, 1 in famiglia) mostra una tendenza al beneficio delle FFP2 per le sindromi influenzali (-18%, n.s.), ma non quando vi è la più obiettiva conferma di laboratorio (+10%, n.s.). Non risultano differenze significative neppure in ambiti sanitari, in cui le mascherine chirurgiche sono risultate “non inferiori” alle FFP2.” Penso che ne dovrebbe logicamente conseguire che un obbligo di FFP2 rispetto alle mascherine chirurgiche non abbia chiaro supporto scientifico neppure in ospedale, dunque che l’obbligo vada evitato.

Inoltre “non si risponde alla domanda se chi indossa la mascherina possa infettare di meno gli altri”; non credo che sia questo il punto, si veda quanto in seguito riportato al punto 7

### **5. Alla fine, gli stessi autori della revisione ammettono onestamente che “l’alto rischio di bias negli RCT inclusi, la variabilità nella misura dei risultati, e la relativamente bassa aderenza all’intervento impediscono di trarre solide conclusioni”.**

È vero che le prove potrebbero essere migliori, ma una regola in sanità pubblica dovrebbe essere che per raccomandare con forza, e a maggior ragione per obbligare a interventi invasivi, costosi (dal

punto di vista finanziario, organizzativo, relazionale, ambientale...) e non certo innocui per la salute (v. in seguito) si dovrebbero avere prove di efficacia e sicurezza molto forti, che sovrastino chiaramente rischi e costi (e costo-opportunità). In caso contrario, sia obblighi sia forti raccomandazioni andrebbero evitate, fatta salva la libertà individuale di adottare o meno misure di esito incerto, da parte di soggetti auspicabilmente informati.

**6. L'assenza di prove non è necessariamente prova di assenza di un effetto. Già nel 2020 la stessa Cochrane aveva accompagnato con un editoriale una precedente versione di questa revisione, chiedendo ai decisori politici di interpretare i risultati con cautela, in ogni caso non come prova definitiva.[4] L'editoriale del 2023 di Karla Soares-Weiser esprime la stessa cautela. Ricorda, ad esempio, che nello studio più impattante circa gli interventi per promuovere l'uso della mascherina in comunità, il 42,3% delle persone nel braccio di intervento indossava mascherine rispetto al 13,3% in quello di controllo.[5]**

In base a quanto richiamato al punto 5 sugli interventi di sanità pubblica, la raccomandazione di cautela dovrebbe tradursi nel non imporre né raccomandare con forza interventi intrusivi, ma a quanto pare i decisori politici hanno fatto ben altro. Insistere a sottolineare che le prove non sono definitive va fatto con questa consapevolezza, citando con forza Sir Austin Bradford Hill: “Ogni lavoro scientifico è incompleto, sia esso osservativo o sperimentale. Ogni lavoro scientifico può essere stravolto o modificato dai progressi della conoscenza. Ciò non ci conferisce la libertà di ignorare la conoscenza che già abbiamo o di rimandare l'azione (o l'astensione dall'azione; ndr) che sembra essere richiesta in un dato momento”.[6]

**7. A livello individuale, l'uso corretto della mascherina potrebbe funzionare, come dimostrato anche da studi simulati con manichini nel 2020.[7] Anche lo studio su 1700 operatori sanitari condotto a Pechino (no mascherina N95 sempre Vs N95 solo in procedure ad alto rischio) ha mostrato l'efficacia della mascherina.[8]**

Gli studi con manichini dimostrano l'ovvio: che la mascherina può fungere da barriera. Il problema che i fautori unilaterali delle mascherine non riescono ancora a mettere a fuoco è quanto esposto al punto B che segue.

Ma procediamo con ordine:

**A)** È logico aspettarsi che la mascherina riduca il rischio di infezione in chi la indossa, se il soggetto si trova in effettiva situazione a rischio, accanto a persone con sospetta infezione. Ed è logico che la mascherina riduca la trasmissione a terzi se è infetto chi la indossa. Tali plausibili vantaggi andrebbero comunque pesati rispetto ai molteplici e anche seri problemi per la salute di chi le indossa, richiamati nella Lettera 111 [pag. 14] e descritti in modo ben documentato e analitico in revisioni sistematiche.[9,10] Come ricordavo in un articolo pubblicato nel 2020,[11] “le mascherine non sono solo “un piccolo discomfort per ottenere grandi benefici individuali e collettivi”, ma un **compromesso** anche **per la salute**, da spingere solo fin dove sia ragionevolmente chiaro che i benefici sanitari prevalgono sui danni.

Ma soprattutto:

**B)** nella Lettera 111 [pag. 14] richiamavo il *Fögen effect*,[12] che molti faticano ad assimilare: se si stanno moltiplicando germi nelle vie respiratorie di chi indossa mascherine, questi ne re-inalerà una parte per 15-20 volte al minuto (con forte auto-inoculo se indossa la mascherina a lungo), aumentando la carica microbica nelle vie aeree, con maggiori possibilità di una sua discesa nei polmoni. Ciò può trasformare infezioni asintomatiche in sintomatiche, o aggravare i sintomi in infetti che indossano mascherine a lungo, senza necessità. La documentazione di questi danni poco considerati si è avuta nelle contee del Kansas:[12] quelle con obbligo di mascherine hanno avuto una letalità maggiore negli infettati, e una mortalità maggiore del 50% circa rispetto a contee dove l'uso delle mascherine era lasciato al buon senso delle persone.

Gli studi ecologici nei primi mesi di pandemia, nei confronti prima e dopo l'implementazione di obblighi d'uso di mascherine, sono stati quasi unanimi nel concludere che riducevano la trasmissione.

Gli **obblighi, però, erano di solito disposti dopo un picco**, dando l'impressione che la successiva discesa in atto fosse dovuta alle mascherine (**problema aggravato negli studi osservazionali privi di protocollo**: v. giuste critiche di Jefferson e Heneghan a metanalisi UKHSA, su cui si sono basate tante politiche sanitarie...).

Lo studio di Spira nei 35 Paesi EU da ottobre 2020 a Marzo 2021 mostra altro.

Territory	Masks x cases	Masks x deaths
All Europe	0.136 (0.436)	0.351 (0.039)*
Eastern Europe <sup>1</sup>	0.130 (0.606)	0.164 (0.514)
Western Europe <sup>2</sup>	0.05 (0.848)	0.627 (0.007)*

TABLE 2: Spearman's rank correlation coefficient rho (p-value) between mask usage and COVID-19 cases or deaths.

<sup>1</sup> Albania, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czechia, Hungary, North Macedonia, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia, Belarus, Estonia, Latvia, Lithuania, Republic of Moldova, and Ukraine.

<sup>2</sup> Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom, and Northern Ireland.

\* Statistically significant.

Purtroppo questo effetto è stato mostrato anche in Europa, nel 2020 e primi mesi 2021 (quando ancora la proporzione di vaccinati era assai bassa).13] Allego due slides estratte dalla mia presentazione nel Gruppo Studi Info-Vax EB | CMSi (cmsindipendente.it) del 16(23)-4-2023. Nei paesi dell'Europa Occidentale il coefficiente di correlazione tra livelli d'uso delle mascherine nelle popolazioni e mortalità era 0,627, e avrebbe potuto spiegare il 36,1% delle differenze rilevate in mortalità.

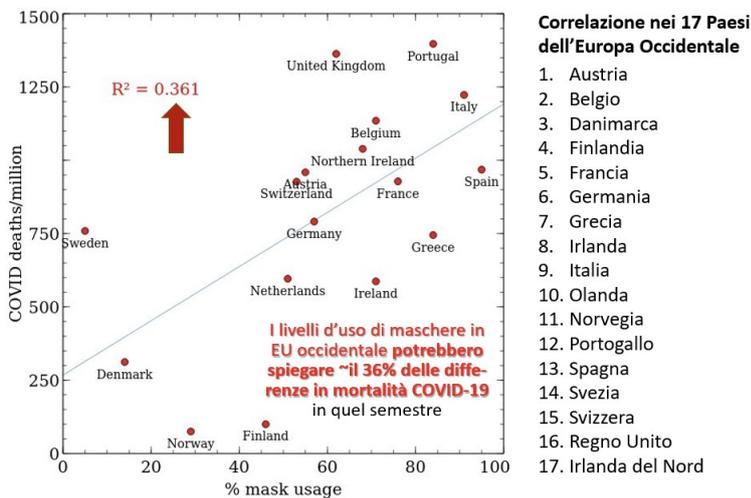


FIGURE 3: Correlation between average mask compliance and cases/million (A) or deaths/million (B) in 35 European countries.

50

Il rigore di Jefferson gli impedisce di considerare studi ecologici come questo, che non hanno certo la validità di RCT. Tuttavia, per chi ha a cuore la salute della comunità anche queste informazioni da studi ecologici ben fatti andrebbero tenute in conto.

In conclusione, penso che i NoGrazie coerenti, qualunque sia stata l'opinione personale di ciascuno fino ad ora, dovrebbero d'ora in avanti adoperarsi per far mettere in pratica l'insegnamento di Bradford Hill.

Alberto Donzelli

1. [Why Observational Studies shouldn't be used to assess Respiratory Virus Interventions - Part 2 \(substack.com\)](#)
2. [Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers: A Randomized Controlled Trial: Annals of Internal Medicine: Vol 174, No 3 \(acpjournals.org\)](#)
3. Donzelli A. Comment pubblicato 14 dicembre 2020 a DANMASK-19 (ref. 3)
4. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.ED000149/full>
5. <https://www.cochrane.org/news/statement-physical-interventions-interrupt-or-reduce-spread-respiratory-viruses-review>
6. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med* 1965;58:295-300
7. <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/mSphere.00637-20>
8. <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.201207-1164OC?role=tab>
9. [Frontiers | Physio-metabolic and clinical consequences of wearing face masks—Systematic review with meta-analysis and comprehensive evaluation \(frontiersin.org\)](#)

10. [Possible toxicity of chronic carbon dioxide exposure associated with face mask use, particularly in pregnant women, children and adolescents – A scoping review: Heliyon \(cell.com\)](#)
11. [Mascherine “chirurgiche” all’aperto: avviare un dibattito per ridiscutere le disposizioni attuali | Epidemiologia&Prevenzione \(epiprev.it\)](#)
12. Fögen, Zacharias. The Foegen effect: A mechanism by which facemasks contribute to the COVID-19 case fatality rate. *Medicine* 101(7):p e28924, February 18, 2022  
[https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/02180/The\\_Foegen\\_effect\\_\\_A\\_mechanism\\_by\\_which\\_facemasks.60.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/02180/The_Foegen_effect__A_mechanism_by_which_facemasks.60.aspx)
13. Spira B (April 19, 2022) Correlation Between Mask Compliance and COVID-19 Outcomes in Europe. *Cureus* 14(4): e24268. DOI10.7759/cureus.24268

## **Intervista di Vinay Prasay a Tom Jefferson e Carl Heneghan. Cochrane mask controversy: will EBM survive?**

Che cosa hanno pensato gli autori della revisione quando Soara-Weiser ha cercato di sminuire il loro ben fatto lavoro? Se vi interessa sentirlo dalla loro voce, la risposta è al minuto 38:47 di questa intervista (che però vi consiglio di ascoltare sin dall'inizio).

[https://www.youtube.com/watch?v=P\\_JTBftjQuA&t=2s&ab\\_channel=VinayPrasadMDMPH](https://www.youtube.com/watch?v=P_JTBftjQuA&t=2s&ab_channel=VinayPrasadMDMPH)

*A cura di Luca Iaboli*

## **Ricerca e sviluppo non giustificano il prezzo elevato dei nuovi farmaci**

Un gruppo di ricercatori londinesi ritorna su un tema molto dibattuto, il prezzo ingiustificato dei farmaci.[1] Questo è passato, negli USA, da una media di 1400\$ per anno nel 2008 a 150.000\$ nel 2021. Esistono poi farmaci con prezzi stratosferici, come Zolgensma per l’atrofia muscolare spinale, in vendita a 2 milioni di dollari a singola dose, o farmaci più recenti per la terapia genica dell’emofilia B che arrivano a 3,5 milioni di dollari a dose. Le aziende del farmaco si sono sempre trincerate dietro la giustificazione dei costi elevati di ricerca e sviluppo (R&D). Un dirigente della Johnson&Johnson ribatte che è finita l’era dei farmaci per malattie ‘semplici’, oggi si ricercano prodotti per patologie più complesse che richiedono investimenti elevati e per giunta associati a un consistente rischio di fallimento. Se il prodotto non funziona, gli investitori saltano immediatamente su un altro carro, dove i profitti sono più promettenti. Gli autori dell’articolo sostengono invece non esserci alcun rapporto diretto fra profitti e R&D, anche perché molta ricerca è sostenuta da fondi pubblici, come è avvenuto per più di un quarto dei farmaci approvati dalla FDA dal 2008 al 2017 (abbiamo già rilevato nella Lettera 74 del settembre 2020 come il Remdesivir, antivirale per la Covid-19, totalmente finanziato con le tasse, sia stato nuovamente e profumatamente pagato dai cittadini statunitensi). Anche una recente ricerca apparsa su JAMA esclude una relazione fra R&D e aumento di prezzo di 60 nuovi farmaci approvati dalla FDA dal 2009 al 2018.[2] Se l’industria continua ad avallare la giustificazione dei costi elevati della ricerca deve fornire argomenti plausibili.

La maggior parte delle spese non sono per R&D. Dal 1999 al 2018 Big Pharma (le 15 maggiori aziende) ha avuto profitti per 7.7 trilioni di dollari, mentre ha speso 2.2 trilioni per assistenza alle vendite, attività amministrative (compreso il marketing) e altro non direttamente connesso alla produzione; le spese per R&D arrivavano solamente 1.4 trilioni. Ma non sempre è chiaro cosa comprenda la voce R&D, nella quale spesso rientrano anche i *seeding trials*, studi post approvazione impostati come se dovessero rispondere a quesiti specifici, in realtà condotti per

obiettivi di marketing. Da quanto sopra, appare evidente che Big Pharma spende più per vendere che per ricercare nuovi prodotti. In più, nel periodo 1999-2018, è stato speso più per il cosiddetto *buyback* che per R&D. Acquistare le proprie azioni (*buyback*) contribuisce a tenerne alto il valore e a compensare il lavoro degli alti dirigenti, legando le loro entrate ai profitti dell'azienda. Il comitato investigativo della camera (US Committee on Oversight) ha evidenziato come dal 2016 al 2020 le prime 14 compagnie farmaceutiche abbiano speso 577 miliardi di dollari in buybacks e dividendi, 56 miliardi in più che per R&D, mentre i compensi dei dirigenti erano aumentati del 14%. Anche il New Economic Thinking, un *think tank* di New York senza scopo di lucro, è giunto agli stessi dati per il periodo 2006-2015, concludendo che le 18 maggiori aziende del farmaco lavorano per un rientro a breve termine di quanto investito, piuttosto che per una prospettiva futura di innovazione. Quello che importa veramente è il valore delle azioni e il loro dividendo annuale (rileggere Finanzializzazione di Big Pharma, Lettera 84 di settembre 2020). Il fenomeno del *buyback* indica che le compagnie hanno più cash che opportunità di investimento, preferendo rimanere improduttive in alcune fasi del mercato. Sebbene le spese amministrative e per vendite abbiano avuto una modesta flessione, dal 35% al 27%, quelle per R&D sono un po' risalite (da 16% a 21%) nel periodo 1999/2017.

Sappiamo anche che le grandi aziende investono in piccole compagnie emergenti che producono farmaci innovativi, piuttosto che in ricerca, riservando il grosso del capitale quando esistono farmaci promettenti in fase finale di sviluppo (è notizia di questi giorni l'acquisto di Seagen, pioniera di una nuova classe di farmaci antineoplastici anticorpo coniugati, da parte di Pfizer, per 43 miliardi di dollari; ndr). Non è facile trovare un consenso sulla definizione di farmaco innovativo; nell'articolo si citano 14 ricerche sulla percentuale di prodotti realmente nuovi (1991-2022) rispetto al totale. Light e Lexchin ritengono non vi sia un rapporto fra il numero di farmaci approvati e l'innovazione terapeutica conseguente. Negli anni '70 e '80 circa 1 farmaco su 6 (16%) approvato negli USA aveva offerto un guadagno terapeutico secondo la stessa FDA. Nello stesso ventennio, in un altro studio, risultava innovativo un farmaco su 10. Dalla letteratura francese e tedesca più recente quasi nessun farmaco nei primi 10 anni di questo millennio ha aggiunto un qualche valore terapeutico all'esistente. Uno studio belga del 2022 definisce incerto il vantaggio di molti costosissimi farmaci oncologici sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita (vedi Lettera 89 di febbraio 2021).

Una nota positiva, invece, nei farmaci sviluppati dal 1997 al 2016, è quella dei meccanismi d'azione innovativi. Ma siamo passati dai *blockbuster* dedicati a patologie croniche e creati per avere un elevato volume di vendite a farmaci di nicchia (*'nichebuster'*) per patologie rare e/o indicazioni molto specifiche, in modo da ottenere un elevato prezzo di vendita. Dal 2001 al 2005 i farmaci per malattie rare sono cresciuti del 25% rispetto a tutti quelli approvati, contro il 52% negli anni 2016-20. Nel 2021 oltre la metà dei farmaci approvati erano orphan drugs. Questo sia per poter imporre prezzi elevati, sia per ottenere benefici e incentivi dedicati a questa particolare categoria (dal 1983 negli USA, dal 2000 anche in UE; ndr) e non ultimo per la disponibilità dei pazienti a pagare di più. Purtroppo rimangono scoperti da questo modello di business le patologie trascurate, l'antibiotico resistenza e le malattie infettive emergenti. In molti mercati le autorità competenti giudicano un farmaco in base al profilo di efficacia/sicurezza, non sul valore clinico aggiunto, e i brevetti guardano più alle novità del prodotto che al valore terapeutico aggiunto.

Considerando quanto detto, è pensabile che le aziende farmaceutiche possano fare molto di più nel campo dell'innovazione terapeutica, ma che non lo faranno mai senza un intervento delle agenzie regolatorie. Queste ultime dovrebbero

- rendere più difficile un brevetto senza innovazione terapeutica;
- richiedere priorità per farmaci di reale interesse per la salute;
- migliorare l'allocatione dei fondi pubblici con possibilità di comproprietà di farmaci di pubblica utilità a prezzo ridotto;
- invitare le aziende farmaceutiche a condurre trials randomizzati comparativi per conoscere il reale

valore terapeutico dei farmaci;

- scoraggiare l'approvazione di prodotti *me-too* e premiare aziende che producono farmaci innovativi.

Per le aree in cui la remunerazione è scarsa, come gli antibiotici per le infezioni da batteri resistenti, valgono gli incentivi cosiddetti *push and pull*: aiuti alla ricerca per ridurre i costi di R&D (*push*) e premi di risultato (*pull*) che garantiscano un ritorno finanziario. In ogni caso, gli incentivi vanno orientati a conseguire innovazione a prezzi sostenibili.

La trasparenza in questo campo, prezzi, brevetti, costi di R&D e dati dei trial clinici, è raccomandata dall'Assemblea Mondiale della Salute in una risoluzione del 2019. Bisogna ridisegnare tutto il processo economico, fiscale e industriale delle politiche che governano il settore farmaceutico. Gli obiettivi di salute ottenuti con l'innovazione sono un bene comune. Nel 2022, l'*Inflation Reduction Act* del presidente Biden ha permesso fra l'altro a Medicare di negoziare il prezzo di alcuni farmaci e si stima che possa portare a un risparmio di 237 miliardi di dollari in dieci anni. Il provvedimento ha anche calmierato il prezzo dell'insulina e di alcuni vaccini, ha considerato incentivi per farmaci che aumentano l'aspettativa di vita al di sotto di una certa età, e sono previste multe per le aziende che non si assoggettano a questo tipo di contrattazione che durerà fino al 2026/2028.[3] Vi è estrema necessità di farmaci che aggiungano valore clinico a quanto già sul mercato e i governi, nonché le agenzie regolatorie, devono pensare a incentivi per l'innovazione terapeutica per raggiungere obiettivi di salute pubblica.

*A cura di Giovanni Peronato*

1. Angelis A et al. High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. *BMJ* 2023;380:e071710 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-071710>

2. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2796669>

3. <https://www.kff.org/medicare/issue-brief/explaining-the-prescription-drug-provisions-in-the-inflation-reduction-act/#bullet02>

## **Le malefatte di Novo Nordisk nel Regno Unito**

In un articolo del Guardian del 12 marzo 2023, i giornalisti Shanti Das e Jon Ungeod-Thomas riferiscono di come gli esperti britannici che hanno espresso pareri positivi riguardo al nuovo farmaco dimagrante per via iniettiva settimanale, il semaglutide (commercialmente Wegovy e definito "skinny-jab", iniezione per dimagrire) hanno ricevuto pagamenti dal produttore del farmaco, la Novo Nordisk, senza puntualmente chiarire i loro legami con l'azienda. Da un'indagine dell'Observer risulta che Novo Nordisk ha donato 21,7 milioni di sterline a enti di beneficenza per l'obesità e operatori sanitari, tra i quali un esperto che ha operato come consulente del National Institute for Health and Care Excellence UK (NICE), al fine di accrescere la sua influenza nel settore della obesità nel Regno Unito. La rivelazione giunge mentre il colosso danese è indagato dal sistema di monitoraggio farmaceutico del Regno Unito, dopo che era stato scoperto che per sette volte aveva violato il codice del settore in relazione a una "campagna promozionale camuffata" riguardo ad un altro dei suoi farmaci per la perdita di peso, tramite webinar online per operatori sanitari.

L'Associazione dell'Industria Farmaceutica Britannica ha affermato di aver ordinato un audit delle pratiche e della cultura aziendale della Novo Nordisk per stabilire se le violazioni fossero una tantum, ovvero parte di una più ampia rete di non ottemperanza. Gli oltre 3.500 pagamenti di Novo Nordisk nel periodo 2019-21 includono donazioni, sponsorizzazioni di eventi, sovvenzioni e altri pagamenti a importanti enti di beneficenza per l'obesità, a trust del Sistema Sanitario Nazionale, a Royal Colleges (come sono spesso chiamate le associazioni professionali nel Regno Unito), a studi

di medicina generale, a fornitori di istruzione sanitaria e università. Tali pagamenti si aggiungono ai 28 milioni di sterline spesi da Novo Nordisk in ricerca e sviluppo nel Regno Unito nello stesso periodo. La ditta ha anche contribuito a finanziare un gruppo di parlamentari che esercitano pressioni nel settore delle strategie di intervento per l'obesità.

L'Observer rivela quanto segue. Un professore che recentemente ha promosso i benefici del farmaco in questione durante il programma BBC Today è un ex consigliere di Novo Nordisk. Si tratta di Jason Halford, che è anche presidente di un'organizzazione per l'obesità che ha ricevuto dall'azienda una somma di oltre 3,6 milioni di sterline. Agli ascoltatori del programma non era stato detto di questi collegamenti. Un esperto che aveva elogiato il farmaco come un "punto di svolta", Nick Finer, ex professore onorario all'University College di Londra, è stato ricercatore clinico senior presso Novo Nordisk fino allo scorso luglio e ne possiede azioni. Un terzo eminente scienziato, il prof. John Wilding, che aveva fornito prove scientifiche al NICE, è stato presidente di un'organizzazione pagata più di 4,3 milioni di sterline da Novo Nordisk in tre anni. La sua dichiarazione di conflitto di interessi al NICE mostra che queste donazioni non sono state divulgate. Nulla suggerisce che questi pagamenti abbiano infranto regole e la ditta afferma di non aver mai "agito deliberatamente" al di fuori degli standard etici o legali. I destinatari del finanziamento affermano di non esserne stati influenzati e di aver dichiarato adeguatamente i propri conflitti di interessi.

Mentre esperti indipendenti hanno definito come "buona notizia" la raccomandazione di rendere disponibile il farmaco da parte del NHS, ci si preoccupa che il dibattito pubblico possa essere influenzato dai finanziamenti dell'industria farmaceutica. Simon Capewell, professore emerito presso l'Institute of Population Health, Liverpool University, ha affermato che i pagamenti di Novo Nordisk sono stati uno sforzo per "influenzare e acquisire consenso". Capewell ha parlato di una campagna di pubbliche relazioni ben orchestrata, e ha aggiunto che è deplorabile che così tanti clinici vi abbiano preso parte. Il docente ha concluso che "si dovrebbero prendere in considerazione controlli molto più severi su questo tipo di pagamenti". Allyson Pollock, professoressa di sanità pubblica all'Università di Newcastle, ha affermato che la campagna di Novo Nordisk non era "inusuale" nel settore dell'industria farmaceutica e ha chiesto misure adeguate affinché "il pubblico sia informato a sufficienza riguardo al rischio di parzialità e di affermazioni fuori misura".

Gli enti di beneficenza per l'obesità figuravano tra i maggiori destinatari del denaro, secondo l'analisi dell'Observer, attuata sui registri delle divulgazioni dell'industria farmaceutica. La World Obesity Federation (WOF), che sta chiedendo di finanziare i trattamenti con semaglutide come "servizio sanitario essenziale", ha ricevuto 4.326.698 sterline tra il 2019 e il 2021. L'Associazione Europea per lo Studio dell'Obesità (EASO) ha ricevuto 3.666.574 sterline nello stesso periodo. Le donazioni costituivano una parte sostanziale delle entrate degli enti di beneficenza, ma Novo Nordisk non è menzionata nei loro conti. Entrambe le organizzazioni sono affiliate alla UK Association for the Study of Obesity (ASO), che ha fornito dati clinici a NICE, affermando che Wegovy "è di gran lunga il trattamento più efficace per l'obesità al momento attuale". L'ASO, che aveva ricevuto una donazione di 100.000 sterline da Novo Nordisk nel 2021, ha affermato che i suoi conflitti di interessi sono stati opportunamente dichiarati.

NICE ha anche ascoltato le testimonianze del Royal College of Physicians (RCP), che ha ricevuto più di 100.000 sterline in sponsorizzazioni di eventi da Novo Nordisk. Le sponsorizzazioni non erano state dichiarate al NICE. Il RCP ha riferito all'Observer che avrebbe dovuto fornire volontariamente le informazioni su quanto ricevuto, ma che il finanziamento non aveva "alcun rapporto" con le opinioni che il RCP offriva, basate interamente su conoscenza e competenza. NICE ha affermato di avere una "solida politica aziendale" per la dichiarazione dei conflitti di interessi e che la trasparenza riguardo a potenziali conflitti era "vitale" affinché tali conflitti potessero essere gestiti correttamente. L'organismo di controllo ha affermato: "Esamineremo le informazioni fornite in rapporto alle nostre regole riguardanti la dichiarazione e la gestione dei conflitti di interessi."

Novo Nordisk ha affermato di essere “impegnata a lavorare in modo trasparente ed etico con i responsabili politici e di aderire ai rigidi quadri normativi e legali che governano sia il nostro settore, sia le migliori pratiche parlamentari”. “L’insinuazione che Novo Nordisk abbia deliberatamente agito al di fuori degli standard etici o legali e dei processi adeguati è infondata e fuorviante”, ha aggiunto la ditta. Novo Nordisk ha affermato di non aver preso parte alla organizzazione di interventi sui media per i medici in relazione ai suoi prodotti e che il suo coinvolgimento con i parlamentari appartenenti al gruppo sull’obesità, che includeva tutti i partiti, era terminato nel luglio 2021. In relazione ai suoi webinar, ha affermato che la sua intenzione era stata di formare gli operatori sanitari sulla gestione del peso corporeo, ma ha ammesso che sono stati commessi errori significativi.

La Leeds University, dove lavora Halford, ha affermato che gli articoli pubblicati da questo autore “contengono la piena divulgazione” dei suoi conflitti di interessi. Un portavoce ha detto che Halford non ha ricevuto compensi per il lavoro di consulenza e che tutti i pagamenti sono stati effettuati all’università. Finer ha affermato di aver sempre rivelato correttamente i suoi conflitti di interessi e di aver chiarito che era un ex dipendente di Novo Nordisk, quando ha recentemente trasmesso un commento al Science Media Center, fornitore di commenti per le testate giornalistiche. Il WOF e l’EASO affermano che le loro procedure e attività decisionali non sono influenzate dalle donazioni del settore. Wilding ha affermato di aver “confutato decisamente” l’interpretazione del suo rapporto con Novo Nordisk e il suo ruolo nelle procedure di NICE. Ha aggiunto di aver lavorato intensamente per garantire che “le persone con obesità grave abbiano accesso a tutti i trattamenti appropriati”, ma non ha commentato ulteriormente.

Il mercato dei farmaci per l’obesità potrebbe raggiungere i 54 miliardi di dollari nel prossimo decennio, secondo la società di servizi finanziari Morgan Stanley. Il semaglutide è stato approvato recentemente per l’uso nel Sistema Sanitario Nazionale in Inghilterra. Nel frattempo, negli Stati Uniti, diverse celebrità hanno sostenuto il farmaco, come ad esempio Elon Musk, che su TikTok ha affermato che il semaglutide lo ha aiutato a perdere peso. Sempre negli Stati Uniti, il Physicians Committee for Responsible Medicine (PCRM) ha espresso preoccupazione per i pagamenti effettuati da Novo Nordisk per promuovere il lancio del suo trattamento dell’obesità. Il comitato per l’azione politica della ditta ha donato più di 210.000 dollari ai candidati a cariche federali nel 2022, alcuni dei quali vogliono che il governo finanzia Wegovy al costo di 1.300 dollari al mese per paziente. Da notare che il prof. Neal Barnard, della George Washington University School of Medicine a Washington DC, che è anche presidente del PCRM, afferma che la ricerca nel settore ha dimostrato che una dieta adeguatamente selezionata può stimolare in modo naturale la secrezione del GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Questo peptide nel nostro organismo regola l’appetito e l’introito alimentare, come fa il semaglutide, ma evitando gli effetti collaterali del farmaco (stanchezza, capogiri, nausea e vomito) e le spese per l’acquisto del farmaco stesso. Mancano ancora studi sugli effetti a lungo termine del semaglutide e ci sono prove che alla sospensione del farmaco si recupera buona parte del peso perduto. La molecola del semaglutide si basa su di un agente chimico presente nel veleno di una lucertola originaria di alcune zone degli Stati Uniti e del Messico, l’Heloderma Suspectum. Alcuni esperti ritengono che i miliardi che si spenderebbero per diffondere il farmaco sarebbero meglio usati per una campagna di prevenzione dell’obesità.

*A cura di Silvio Loddo*

## **Formule per l’infanzia: affermazioni senza prove**

Big Pharma, come i NoGrazie ben sanno, millanta le proprietà benefiche dei farmaci. Dato che le strategie di marketing sono universali, non ci sorprende che Big Formula faccia lo stesso con i sostituti del latte materno. Lo mostra chiaramente uno studio multicentrico, Italia inclusa (tre

ricercatori del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, sezione di Pediatria, dell'Università di Pisa), pubblicato sul BMJ.[1] L'obiettivo degli autori era analizzare le affermazioni, in inglese *claim*, su salute e nutrizione nelle etichette e nelle pubblicità delle formula infantili, quelle che si usano nel primo anno di vita e note in Italia come formule iniziali (formula 1) e di proseguimento (formula 2), per valutare la validità delle prove usate per comprovare i claim. Non sono state incluse nell'analisi le formule per i bambini oltre l'anno di età (formula 3) e le formule speciali per bambini con disturbi o malattie. Per far questo, hanno visitato, tra il 2020 e il 2022, i siti internet di tutte le ditte operanti nel settore in 15 paesi: Australia, Canada, Germania, Giappone, Gran Bretagna, India, Italia, Nigeria, Norvegia, Pakistan, Russia, Arabia Saudita, Sudafrica, Spagna e Stati Uniti. La lista comprende paesi a reddito basso, medio e alto di tutti i continenti. Per ogni *claim* su un prodotto, o su uno o più ingredienti di un prodotto, gli autori hanno analizzato la bibliografia di riferimento riportata dal produttore usando gli stessi criteri sui rischi di bias usati dalle revisioni Cochrane.

L'analisi ha riguardato 757 prodotti, con una media di due *claim* a prodotto (range: 1-4), claim suddivisi in 31 categorie. I tre tipi di *claim* più comunemente usati erano: "aiuta a sviluppare il cervello e/o la vista e/o il sistema nervoso" (13 ingredienti e 323 prodotti, il 53%); "rinforza il sistema immunitario" (12 ingredienti e 239 prodotti, il 39%); e "aiuta la crescita e lo sviluppo" (20 ingredienti e 224 prodotti, il 37%). 41 gruppi di ingredienti erano associati a più di un claim, ma molti *claim* (307, 50% dei prodotti) non facevano riferimento ad alcun ingrediente in particolare. Gli ingredienti più citati nei *claim* erano gli acidi grassi polinsaturi (9 tipi di claim, 278 prodotti), i prebiotici, probiotici e simbiotici (19 tipi di *claim*, 225 prodotti), e gli idrolisati proteici (9 tipi di *claim*, 120 prodotti).

Il 26% dei 608 prodotti con uno o più *claim* forniva uno o più riferimenti scientifici a supporto, per un totale di 266 voci bibliografiche per 24 tipi di *claim* su 161 prodotti. Ciò significa che nel 74% dei prodotti con uno o più *claim* non vi era alcun riferimento scientifico a supporto. I tipi di studi più citati erano i trial randomizzati (134, 50%), seguiti dagli articoli di revisione (52, 20%). Solo il 28% dei trial clinici (38/134) era stato registrato sulle piattaforme disponibili; di questi, meno della metà (19 su 38) erano stati registrati prima che il trial iniziasse. Un totale di 58 *claim* faceva riferimento a 32 trial registrati; di questi, 51 in relazione a una comparazione tra soggetti randomizzati. Ben 46 di questi 51 *claim* facevano riferimenti a trial con alto rischio di bias. Anche tutte le revisioni sistematiche citate sono state classificate ad alto rischio di bias. Gli autori concludono che la maggioranza dei prodotti analizzati usa *claim* privi di solide prove scientifiche, usati dalle ditte nonostante regolamenti e raccomandazioni nazionali e internazionali che li proibiscono. C'è evidentemente qualcosa che non funziona nelle leggi e nei regolamenti, o nel modo in cui sono applicati, oppure nei sistemi pubblici di monitoraggio sulla loro applicazione. Il tutto a danno dell'allattamento, e quindi di nutrizione, salute, servizi sanitari, economia familiare e statale, e ambiente.

In un commento all'articolo, sempre sul BMJ, Nigel Rollins ci ricorda l'etica.[2] Se un ingrediente aggiunto a una formula infantile fosse veramente efficace nel migliorare crescita e sviluppo, o nel prevenire disordini e malattia, dovrebbe automaticamente diventare obbligatorio per tutti i prodotti. Non dovrebbero cioè esistere formule di serie A, più costose e quindi abordabili solo da genitori ricchi, e formule di serie B per i più poveri. E se tutte le formule contenessero obbligatoriamente tutti gli ingredienti di provata efficacia, non ci sarebbe ovviamente bisogno di *claim*. Ma se non ci fosse bisogno di *claim*, che ne sarebbe degli uffici di marketing delle ditte o delle compagnie di pubbliche relazioni che sviluppano e organizzano le campagne pubblicitarie per le ditte? Infine, aggiungo io, che fanno i pediatri e gli operatori sanitari che si occupano di alimentazione infantile? Si bevono tutte queste fandonie senza protestare? Vanno tranquillamente a braccetto con le ditte, facendosi sponsorizzare congressi o la partecipazione agli stessi? Non sarebbe ora che si ribellassero e chiedessero a gran voce a governi e ministri della salute misure appropriate per regolare il marketing e proibire i *claim*?

*A cura di Adriano Cattaneo*

1. Cheung KY, Petrou L, Helfer B. Health and nutrition claims for infant formula: international cross sectional survey. *BMJ* 2023;380:e071075
2. Rollins N. Poorly substantiated health claims on infant formula. *BMJ* 2023;380:p310