- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.108.168 Sat, 27 Apr 2024, 15:26:18

Recenti Prog Med 2016; 107: 459-462

Chi paga le "liaisons dangereuses" tra medici e industria?

PAOLO VERCELLINI[1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Pervenuto su invito il 19 luglio 2016.

Riassunto. Il problema dell'influenza che l'industria può avere sui medici mediante pagamenti di vario tipo non è esclusivamente etico, bensì ha importanti implicazioni pratiche. Tramite il denaro, l'industria può distorcere le abitudini prescrittive a favore dei propri prodotti, generalmente più costosi e non sempre più sicuri, efficaci e tollerati. Inoltre, l'industria ha tutto l'interesse ad ampliare il numero di persone cui possono essere prescritti i propri farmaci, allargando così il mercato. Se i medici non si oppongono a queste lusinghe, a pagare sono i pazienti e il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) fondato sulle tasse dei cittadini. Ogni elargizione proveniente dalle divisioni Sales & Marketing delle case farmaceutiche è pagata, indirettamente e tramite un ampio ritorno in termini di aumento di prescrizioni, dai cittadini. Negli USA questo è ora dimostrato dall'analisi dei primi dati relativi ai trasferimenti di denaro dall'industria ai medici resi pubblicamente disponibili dall'implementazione del Physician Payment Sunshine Act.

Parole chiave. Conflitto d'interesse, industria farmaceutica, open payment program, prescrizioni mediche, Physicians Payment Sunshine Act.

Who pays the "dangerous liaisons" between doctors and industry?

Summary. The problem regarding the influence that industry may exert on physicians through various types of payments is not of exclusively ethical nature, but has also important practical implications. Using money, industry may distort prescribing habits in favor of their own products, generally more costly, but not always more effective or better tolerated. Moreover, industry is interested in increasing the number of people to whom their products could be prescribed, thus widening the market. If physicians do not oppose these enticements, the patients and the citizens' tax funded National Health Service will pay the bill. In fact, any largesse from the Sales & Marketing divisions of pharmaceutical industries is paid, indirectly and via major financial returns related to an increase in prescriptions, by citizens. In USA this is now demonstrated with the analysis of the first data on transfers of money from industry to physicians made publicly available after the implementation of the Physician Payment Sunshine Act.

Key words. Conflict of interest, medical prescriptions, open payment program, pharmaceutical industry, Physicians Payment Sunshine Act.

Il problema dell'influenza che l'industria può avere sui medici mediante pagamenti di vario tipo non è esclusivamente etico, bensì ha importanti implicazioni pratiche[1]. Tramite il denaro, l'industria può distorcere le abitudini prescrittive a favore dei propri prodotti, generalmente più costosi e non sempre più sicuri, efficaci e tollerati[2,3]. Inoltre, l'industria ha tutto l'interesse ad ampliare il numero di persone cui possono essere prescritti i propri farmaci, allargando così il mercato. Se i medici non si oppongono a queste lusinghe, a pagare sono i pazienti e il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) fondato sulle tasse dei cittadini. Ogni elargizione proveniente dalle divisioni Sales & Marketing delle case farmaceutiche è pagata, indirettamente e tramite un ampio ritorno in termini di aumento di prescrizioni, dai cittadini. Ogni penna, taccuino, pranzo o cena, iscrizione a congresso, viaggio e alloggio è pagato dalla collettività, non è una faccenda ristretta tra noi e l'industria. Mentre fino a poco tempo fa tutto ciò era solo ipotizzabile, ma non definitivamente dimostrabile, oggi sono i numeri a parlare, almeno per quanto riguarda gli Stati Uniti. Ma non sembrano esserci ragioni per pensare che la classe medica europea sia sostanzialmente più virtuosa di quella nordamericana.

Com'è stato possibile raccogliere prove così schiaccianti?

Come parte dell'Affordable Care Act del 2010, i Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) nel febbraio 2013 hanno emanato il regolamento definitivo riguardante il Physicians Payment Sunshine Act. Nel tentativo di migliorare il livello di trasparenza delle relazioni finanziarie tra l'industria e il personale sanitario, in base al Sunshine Act i produttori di farmaci e medicali sono obbligati a dichiarare ai CMS qualsiasi pagamento o compenso che superi i $10 per "evento" o i $100 in un anno. I CMS a loro volta includono questi trasferimenti di denaro in un database pubblicamente consultabile in cui sono indicati in dettaglio il nome dell'azienda, del medico che ha ricevuto il pagamento, l'ammontare della somma, la natura e lo scopo del pagamento stesso. Esistono database separati per ospedali e per medici. I pagamenti ai medici sono ulteriormente distinti in tre diverse categorie: fondi diretti per la ricerca clinica, possesso di azioni e investimenti finanziari e "pagamenti di carat-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.108.168 Sat, 27 Apr 2024, 15:26:18

tere generale". Questi ultimi includono compensi per consulenze, viaggi e alloggi, compensi per relazioni a eventi medici, cibo e onorari di vario tipo[4,5]. Nel corso del 2014 sono stati resi pubblici i dati dei primi cinque mesi di implementazione dell'Open Payment Program (agosto-dicembre 2013) e successivamente sono state pubblicate le prime analisi che dimostrano inconfutabilmente una robusta associazione tra "pagamenti generali" (quindi nulla a che vedere con il supporto alla ricerca) e comportamenti medici, incluse le pratiche prescrittive.

L'associazione tra pagamenti generali e regali che l'industria farmaceutica offre ai medici e la frequenza di prescrizione di farmaci "di marca" (brand-name) è oggetto di uno studio condotto dal Center for Healthcare Value dell'Università di California - San Francisco, i cui risultati sono stati pubblicati online il 20 giugno su JAMA Internal Medicine[6]. I ricercatori hanno incrociato e analizzato le informazioni derivanti da due grandi database statunitensi, il programma federale Open Payments del Physician Payments Sunshine Act e il Medicare Part D. Medicare è il nome dato a un programma di assicurazione medica amministrato dal governo degli Stati Uniti, riguardante le persone dai 65 anni in su o che incontrano altri criteri particolari. Il provvedimento è finanziato a livello federale grazie ai contributi dei lavoratori e dei datori di lavoro. I principali benefici della legge sono l'assicurazione ospedaliera e l'assicurazione medica gratuite. Nella parte D del database Medicare sono registrate tutte le prescrizioni di "brand-name drugs", cioè i farmaci non generici. Negli USA, negli ultimi 5 mesi del 2013, l'industria ha pagato 3,4 miliardi di dollari a più di 470.000 medici e 1.000 ospedali d'insegnamento. Sorprendentemente, circa l'80% di questa somma si riferisce a pranzi e cene offerti ai medici. La domanda che gli autori si sono posti è se esista un'associazione tra "l'offerta di pasti" da parte di un'industria e la prescrizione di farmaci brand-name prodotti da quella stessa industria invece che di analoghi farmaci generici. Lo studio cross-sectional ha riguardato 279.669 medici che hanno fruito di un singolo pasto di valore medio inferiore a $20. Le prescrizioni riguardavano alcune classi farmacologiche: statine, beta-bloccanti cardioselettivi, ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (SNRI). Sono stati quindi identificati i medici cui sono stati offerti pasti da parte delle industrie che producono il farmaco brand-name più prescritto in ciascuna classe (rosuvastatina, nebivololo, olmesartan e desvenlafaxina). I medici che avevano fruito di un singolo pasto sono risultati prescrivere più frequentemente la rosuvastatina rispetto ad altre statine (OR, 1,18; 95% CI, 1,17-1,18), nebivololo rispetto ad altri beta-bloccanti (OR, 1,70; 95% CI, 1,69-1,72), olmesartan rispetto ad altri ACE-inibitori e ARB (OR, 1,52; 95% CI, 1,51-1,53) e desvenlafaxina rispetto ad altri SSRI e SNRI (OR, 2,18; 95% CI, 2,13-2,23). Inoltre, la fruizione di altri pasti oltre al primo e di pasti dal costo superiore ai $20 era direttamente associata a un progressivo aumento delle relative frequenze prescrittive.

In conclusione, gli autori hanno dimostrato un'associazione significativa tra un singolo invito a pranzo o cena per un valore inferiore a $20, in cui un'industria promuoveva uno dei quattro farmaci selezionati, e un aumento di prescrizioni proprio di quei farmaci branded rispetto alle alternative terapeutiche. Inoltre, la relazione era dose-dipendente, poiché ulteriori inviti oppure l'offerta di pranzi/cene di valore economico superiore ai $20 si associavano a un maggior aumento delle prescrizioni dei farmaci promossi. Indipendentemente dagli aspetti etici individuali, i farmaci selezionati sono nella top list delle maggiori voci di spesa farmaceutica federale. Per esempio, negli USA la rosuvastatina è il terzo farmaco più costoso nella Medicare Part D, dopo l'esomeprazolo e il fluticasone propionato/salmeterolo, avendo originato una spesa di $2,2 miliardi nel 2013. I dati osservati, per ammissione degli stessi autori, non dimostrano una relazione causa-effetto, ma confermano quanto già precedentemente e ripetutamente segnalato.

Infatti, nel marzo di quest'anno anche i giornalisti investigativi dell'organizzazione indipendente ProPublica hanno dimostrato che i medici che accettano regali o ricevono pagamenti dall'industria medica tendono a prescrivere più farmaci "brand-name" rispetto ai medici che non accettano tali donazioni[7,8]. Incrociando i database dei pagamenti delle industrie farmaceutiche ai medici di cinque specialità (medici di medicina generale, medicina interna, cardiologia, psichiatria e oculistica) con il database di Medicare Part D, come fatto da DeJong et al.[6], è stato osservato che i medici di medicina generale che avevano accettato pagamenti dall'industria avevano una probabilità doppia di essere classificati come "grandi prescrittori" di farmaci branded rispetto a coloro che non avevano ricevuto denaro. Il RR relativo per gli oculisti era addirittura triplicato. Sono stati definiti "grande prescrittori" i medici la cui percentuale di prescrizioni di farmaci brand-name era almeno una deviazione standard sopra la media della rispettiva specialità. L'analisi di ProPublica ha dimostrato che i medici che hanno ricevuto più di $5.000 dalle industrie durante il 2014 avevano le più alte percentuali di prescrizione di farmaci brand-name. Anche i pagamenti considerati nell'analisi di ProPublica includono le relazioni a eventi medici, consulenze, viaggi di lavoro, pranzi/cene e regali di vario tipo, ma non i pagamenti a scopo di ricerca[7].

Secondo uno studio di Perlis e Perlis pubblicato nel numero di maggio 2016 di *PLoS One*[9], dei 725.169 medici inseriti nel database di Medicare, 341.644 avevano ricevuto pagamenti nel periodo agosto-dicembre 2013 in base ai dati dell'Open Payment program (47,1%). Mediamente, coloro che hanno accettato denaro hanno ricevuto $1.750. Tra le 12 specialità esaminate, è stata osservata una relazione dose-risposta: pagamenti maggiori erano associati a maggiori costi prescrittivi per paziente e a una più alta proporzione di prescrizione di farmaci più costosi e brand-name. Per dare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.108.168 Sat, 27 Apr 2024, 15:26:18

L'obiettivo primario dell'industria è la vendita con il relativo guadagno, mentre l'obiettivo primario dei medici è la salute dei pazienti.

un'idea della forza dell'associazione basti considerare che i neurologi, che si posizionavano nel quintile più alto per pagamenti ricevuti, avevano prescritto per una somma di circa $3.000 superiore (per singolo paziente assistito) rispetto alla media della specialità.

Sempre a maggio 2016, *JAMA Internal Medicine* ha pubblicato i risultati di un altro studio, condotto in Massachusetts, in cui è stata valutata l'associazione tra i pagamenti dell'industria ai medici e la prescrizione di statine brand-name versus statine generiche[10]. Guess what? Anche in questo caso i pagamenti sono risultati associati a una proporzione maggiore di prescrizione di statine "di marca" rispetto ai prodotti generici e anche qui è stata osservata una relazione dose-risposta. Un particolare inquietante è che i pagamenti per partecipare a eventi educativi e formativi erano associati a un aumento del 4,8% nella frequenza di prescrizione di farmaci di marca.

Secondo alcuni ricercatori dell'Università della California a San Diego e La Jolla[11], nel periodo agosto-dicembre 2013, 837 industrie hanno pagato $429.581.150 (di cui 80% in contanti) a 350.038 medici di 208 specialità. I pagamenti di 109 industrie a 454 ginecologi oncologi sono stati in totale $621.301, di cui il 65% in contanti. La cifra massima pagata a un singolo ginecologo oncologo è stata di $73.076. Il denaro pagato ai ginecologi oncologi è stato complessivamente lo 0,14% dell'intera somma trasferita dall'industria ai medici in generale. L'oncologia ginecologica è al 60° posto tra le 208 specialità considerate in termini di denaro trasferito. Il 32% dei pagamenti è stato per iscrizioni a eventi educativi, il 19% per viaggi e soggiorni e il 17% per consulenze. Intuitive Surgical Inc. (produttrice del robot DaVinci) ha effettuato più della metà (53%) dei pagamenti ai ginecologi oncologi, per un totale di $327.460, tutti associati con il DaVinci Surgical System. Il 28% (162/454) dei ginecologi oncologi ha ricevuto pagamenti da parte di Intuitive Surgical Inc. In generale, nell'ambito dell'oncologia ginecologica, i pagamenti effettuati da Intuitive Surgical Inc. hanno coperto il 99% delle spese complessive di tipo "educativo", il 40% delle spese per consulenze e il 35% di quelle per viaggi e alloggi. Gli autori concludono che, relativamente ad altre specialità, il pagamento totale e medio ai ginecologi oncologi è alto e prevalentemente caratterizzato da trasferimenti di denaro da parte di Intuitive Surgical Inc. Secondo Tierney et al.[11], i ginecologi oncologi usano frequentemente il robot DaVinci, e «i dati suggeriscono che la strategia di Intuitive Surgical Inc. è di erigere barriere a nuovi ingressi sul mercato e ridurre la minaccia di alternative per la chirurgia robotica».

Nel 2014 (primi dati completi per un intero anno "civile"), 1444 industrie hanno pagato più di due miliardi di dollari a 607.000 medici statunitensi esclusivamente per spese "generali", cioè consulenze viaggi e alloggi, presentazioni a eventi educativi, pranzi, cene e onorari. Anche da questa somma sono quindi esclusi i pagamenti per la ricerca clinica e il possesso di azioni o investimenti nelle industrie in questione[5]. Sempre nello stesso anno, 153 industrie hanno pagato circa due milioni di dollari ($1.957.004) mediante 6748 pagamenti a ginecologi oncologi. Tuttavia, le 10 compagnie che hanno trasferito più denaro (Intuitive Surgical, Inc.; Genentech, Inc.; Amgen, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Plasma Surgical, Inc.; Ethicon, Inc.; Olympus Corporation of the Americas; Roche Diagnostic Corporation; Merck Sharp & Dohme Corporation; Millennium Pharmaceuticals, Inc.) coprono l'82% del totale dei pagamenti. In particolare, Intuitive Surgical Inc. e Genentech hanno pagato $1.137.647, il 58% del totale dei 153 produttori considerati. La sola Intuitive Surgical Inc. ha sborsato circa $850.000. I pagamenti sono stati effettuati prevalentemente per partecipazione a eventi educativi (29%), consulenze (24%), viaggi e soggiorni (18%), relazioni in eventi non educativi (15%), cibo e beveraggi (10%) e onorari (3%). Complessivamente, il 77% (765/1007) dei ginecologi oncologi "board-certified" degli Stati Uniti ha ricevuto denaro dall'industria. In particolare, 48 ginecologi oncologi hanno ricevuto più di $10.000 in un anno (mediana, $17.158), per un totale di $1.202.228, il 61% del totale dei pagamenti. Gli autori dello studio, pubblicato sull'*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, concludono amaramente che «la trasparenza per sé non è una soluzione sufficiente e non può essere usata per bypassare la nostra responsabilità professionale di auto-regolarci». Figuriamoci quando non c'è neppure la trasparenza! Sulle pagine di *JAMA Internal Medicine*, Robert Steinbrook[12] si chiede: «È davvero necessario dimostrare una relazione causale tra i pagamenti dell'industria ai medici e la prescrizione di farmaci di marca? A esclusione dei supporti alla ricerca, allo sviluppo di prodotti, e alle consulenze relate a specifici programmi di ricerca e sviluppo, è già evidente che ci sono ben poche ragioni che giustifichino relazioni finanziarie tra i medici e l'industria. Regali e pranzi potranno anche essere legali, ma perché i medici dovrebbero aspettarseli o accettarli? Esistono già evidenti contraddizioni tra il profitto delle compagnie che si occupano di salute, l'indipendenza dei medici, l'integrità del nostro lavoro e la sostenibilità dell'assistenza medica. Se i produttori di farmaci e dispositivi medicali smettessero di trasferire denaro ai medici per relazioni sponsorizzate, cibo e altre attività senza chiare giustificazioni mediche, e investissero di più nella ricerca indipendente sulla sicurezza, l'efficacia e l'accessibilità, i nostri pazienti e il sistema sanitario ne risulterebbero avvantaggiati». Si potrebbe aggiungere che l'obiettivo primario dell'industria è la vendita con il relativo guadagno, mentre l'obiettivo primario dei medici è la salute dei pazienti (e la gestione sostenibile del SSN).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.108.168 Sat, 27 Apr 2024, 15:26:18

E tutti noi medici sappiamo quali sono gli obiettivi dell'industria. Quindi chi è il principale responsabile di questa ormai definitivamente dimostrata collusione? L'industria o alcuni medici compiacenti?

Ricordo il numero del 7 febbraio 2009 del *BMJ*, con due ballerini disegnati sulla copertina e la scritta: "It takes two to tango". La donna personificava l'industria, l'uomo i medici. In quel numero furono pubblicati cinque "Analysis" sul problema delle relazioni tra l'industria e il mondo medico e accademico. Nel suo editoriale di accompagnamento, Fiona Godlee scrisse testualmente: «In the Royal College of Physicians' report on relations between industry, academia, and the NHS (doi:10.1136/bmj.b442) Iain Chalmers is quoted as saying, "I do not blame industry for trying to get away with anything that is normally considered to be its primary purpose, which is to make profits and look after its shareholders' interests. It is our profession that has colluded in all of this and been prepared to go along with it - we are the people to blame because we need not have stood for it"»[13].

Adesso, pensiamoci due volte prima di accettare elargizioni da parte delle industrie farmaceutiche, anche se si trattasse solo di una cena. Non possiamo più illuderci di essere immuni dalla loro influenza, perché i dati raccontano una storia diversa, una storia che i nostri pazienti non meritano e non vogliono sentirsi raccontare. E neppure noi.

Infine, sapevate che anche George Clooney è dalla nostra parte[14]?

Conflitto di interessi: l'autore dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? JAMA 2000; 283: 373-80.
2. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. PLoS Med 2010; 7: e1000352.
3. Lieb K, Scheurich A. Contact between doctors and the pharmaceutical industry, their perceptions, and the effects on prescribing habits. PLoS One 2014; 9: e110130.
4. Santhakumar S, Adashi EY. Payment Sunshine Act: testing the value of transparency. JAMA 2015; 313: 23-4.
5. Shalowitz DI, Spillman MA, Morgan MA. Interactions with industry under the Sunshine Act: an example from gynecologic oncology. AJOG 2016; 214: 703-7.
6. DeJong C, Aguilar T, Tseng CW, et al. Pharmaceutical industry-sponsored meals and physician prescribing patterns for Medicare beneficiaries. JAMA Intern Med. Published online June 20, 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2765.
7. Ornstein C, Jones RG, Tigas M. Now there's proof: docs who get company cash tend to prescribe more brand-name meds. New York, NY: ProPublica.https://www.propublica.org/article/doctors-who-take-company-cash-tend-to-prescribe-morebrand-name-drugs. Published March 17, 2016.
8. McCarthy M. Doctors who take company cash are more likely to prescribe brand name drugs, analysis finds. BMJ 2016; 352: i1645.
9. Perlis RH, Perlis CS. Physician payments from industry are associated with greater Medicare Part D prescribing costs. PLoS One 2016; 11: e0155474.
10. Yeh JS, Franklin JM, Avorn J, Landon J, Kesselheim AS. Association of industry payments to physicians with the prescribing of brand-name statins in Massachusetts. JAMA Intern Med 2016; 176: 763-8.
11. Tierney NM, McHale MT, Saenz CC, Plaxe SC. A proposed strategy for managing conflict of interest after an early look at industry payments to gynecologic oncologists posted on the Centers for Medicare and Medical Services Open Payments website. Gynecol Oncol 2015; 139: 183.
12. Steinbrook R. Industry payments to physicians and prescribing of brand-name drugs. JAMA Intern Med. Published online June 20, 2016.
13. Godlee F. Doctors, patients, and the drug industry. BMJ 2009; 338: b463.
14. Brill S. America's most admired lawbreaker. Huffington Post - http://highline.huffingtonpost.com/miracleindustry/americas-most-admired-lawbreaker/

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Paolo Vercellini
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università di Milano
Via Commenda 9/12
20122 Milano
E-mail: paolo.vercellini@unimi.it