

► **Come ballare con i porcospini: regole e linee guida dei rapporti tra medici ed aziende farmaceutiche**



WAGER E. HOW TO DANCE WITH PORCUPINES: RULES AND GUIDELINES ON DOCTORS' RELATIONS WITH DRUG COMPANIES. BMJ 2003; 326: 1196-8.

I rapporti tra medici ed aziende farmaceutiche possono portare a dilemmi etici. Questo articolo offre una visione generale sulle direttive e i codici di condotta che regolano queste relazioni.

Punti chiave

- I codici di condotta per le aziende farmaceutiche diffusi dalle associazioni industriali sono formulati su base volontaria anche se spesso vengono superati dalle procedure di reclamo.
- La maggior parte di questi codici proibisce alle aziende di dare ai medici incentivi per indurli a prescrivere i loro prodotti.
- La maggior parte delle organizzazioni dei medici garantisce il controllo della ricerca finanziata dalle aziende.
- Le direzioni delle riviste scientifiche hanno stilato una dichiarazione per evitare che gli studi con risultati poco favorevoli dal punto di vista commerciale non vengano pubblicati.
- Fino a poco tempo fa, non esistevano direttive per l'industria farmaceutica riguardo la cosiddetta "good publication practice".
- È necessario il dialogo tra le parti interessate prima che vengano emanate nuove direttive sui rapporti tra medici e industria.

Come gli aculei di un porcospino, i rapporti tra le aziende farmaceutiche e i medici sono molteplici e possono essere pericolosi se l'approccio è sbagliato (Lewis et al. hanno scelto l'analogia del "ballare con i porcospini" per descrivere i rapporti tra università e industria; mi è piaciuta così tanto che l'ho utilizzata anch'io¹). Sebbene lontano dall'essere un'indagine esaustiva, questo articolo vuole mettere in luce le principali regole e indicazioni circa i rapporti tra medici ed aziende farmaceutiche.

I codici di condotta delle aziende farmaceutiche

I codici di condotta delle aziende farmaceutiche diffusi dalle associazioni industriali sono di solito accolti su base volontaria anche se spesso vengono respinti dalle aziende. Numerosi paesi in cui il mercato farmaceutico è ampiamente sviluppato hanno dei codici nazionali, come quelli della *Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI)², la *Medicines Australia*³ e la *Pharmaceutical Research and Manufactures of America*⁴. Tali codici riguardano di solito le attività commerciali delle aziende farmaceutiche – la maggior parte proibisce alle aziende di incentivare le prescrizioni di prodotti da parte del medico offrendo a quest'ultimo doni in denaro o in beni di lusso o come rimborsi di lussuose o ingiustificate note spese per viaggi o ospitalità.

Il codice dell'ABPI stabilisce che i doni da parte delle aziende devono avere un valore inferiore alle 6 sterline (circa 8-9 euro) e devono essere utili per la professione del medico². La guida che accompagna il codice spiega che penne, agende, guanti chirurgici "sono da ritenersi accettabili", mentre per esempio tovaglie, sementi, CD musicali non

lo sono. Il livello di ospitalità dei meeting deve essere appropriato e "coerente con il tono della manifestazione cui si riferisce" e i costi "non devono essere superiori a quanto i beneficiari avrebbero speso se li avessero sostenuti in prima persona". Le linee guida australiane affermano che l'ospitalità deve essere "semplice, modesta [e] secondaria rispetto alla rilevanza educativa" di un meeting³. La sede di questi incontri "non deve essere scelta per i piaceri o le attività ricreative" e i viaggi di durata inferiore alle quattro ore "dovrebbero essere effettuati in classe economica". Negli Stati Uniti, le regole di condotta sugli incentivi ai medici sono diventate più restrittive nel 2002⁴. Così come avviene nel Regno Unito, penne e calendari sono concessi, ma non lo sono palline da golf e lettori DVD. Nei paesi non regolamentati da codici di condotta per i rapporti tra medico e industria farmaceutica, si applicano due diversi tipi di linee guida internazionali. Si tratta dei *Criteria for Medicinal Drug Promotion* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e il *Code of Pharmaceutical Marketing Practice* dell'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations^{5,6}. Come le linee guida nazionali, questi codici prendono in considerazione il materiale pubblicitario, che, secondo l'OMS, deve essere "affidabile, corretto, veritiero, imparziale, aggiornato, comprovato e di buon gusto". Le linee guida dell'OMS valutano anche l'attività degli informatori farmaceutici e la fornitura dei campioni di medicinali. In Francia, i rapporti tra medici ed aziende sono controllati dal *Code de la Santé Publique* (art. L. 4113-6)⁷. Il Codice proibisce ai medici di ricevere omaggi che valgano più di 30 euro. La violazione dell'articolo 24 del "code de déontologie" del Conseil National de l'Ordre des Médecins, che riguarda i pagamenti illegali ai medici, comporta in caso di

trasgressione una multa fino a 75.000 euro e due anni di reclusione. Nel Regno Unito, la politica del Code of Practice della ABPI sembra funzionare piuttosto bene a giudicare dalla quantità dei reclami presentati da parte delle aziende concorrenti⁸. I reclami vengono esaminati dalla Prescription Medicines Code of Practice Authority, che lavora in maniera indipendente rispetto alla ABPI ed è costituita da 12 membri provenienti da aziende farmaceutiche, 6 membri indipendenti e un presidente di formazione giuridica. I risultati vengono pubblicati sulla *Code of Practice Review*.

A differenza di molte altre associazioni industriali, la ABPI fornisce direttive anche riguardo l'area della ricerca. Ha diffuso un modello di accordo per le sperimentazioni cliniche, all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (NHS, dall'inglese National Health System), per la ricerca sponsorizzata dall'industria, e delle raccomandazioni sulla condotta, per i dirigenti del Research and Development^{9,10}. Tuttavia, in molti altri paesi i controlli sull'industria riguardano soltanto le attività promozionali.

Il controllo da parte di altre associazioni

Molte associazioni di medici propongono regole di condotta per la ricerca finanziata dalle aziende. La Association of American Medical Colleges ha redatto due documenti dal titolo *Protecting subjects, preserving trust, promoting progress*, uno rivolto alle istituzioni universitarie e l'altro ai singoli medici^{11,12}. Questi documenti sono stati divulgati per "approfondire le preoccupazioni del pubblico nei confronti dei conflitti di interesse, chiaramente percepiti, dei ricercatori", e mirano a

stabilire dei principi "per la supervisione degli interessi economici della ricerca che coinvolge esseri umani".

L'American College of Physicians (ACP) ha stipulato delle proprie linee guida, pubblicate per la prima volta nel 1990 ed ampliate poi nel 2002, che riguardano sia il marketing sia le collaborazioni di ricerca¹³⁻¹⁵. Come l'Association of American Medical Colleges, l'ACP indirizza sia i singoli sia le istituzioni, incluse le società mediche e le istituzioni coinvolte nella didattica medica. Le linee guida dell'American College of Physicians del 1990 affermano che "un criterio utile per l'accettabilità di relazioni e di attività è: accetteresti che questi accordi fossero resi noti?"¹³. L'International Committee of Medical Journal Editors, nel 2001, ha reso più stringenti le regole della dichiarazione dei conflitti di interesse¹⁶. A partire dal 1999 la Food and Drug Administration chiede alle aziende di fornire informazioni sugli interessi economici dei ricercatori ogni qualvolta viene presentata una richiesta di concessione per una sperimentazione¹⁷.

Le istituzioni universitarie solo recentemente hanno fornito delle direttive utili relativamente al conflitto di interesse dei ricercatori. Cho et al. hanno condotto un'indagine su 100 istituzioni americane e hanno riscontrato che la maggior parte delle *policies* "manca di specificità circa i tipi di rapporti permessi o proibiti con l'industria" e che queste direttive ambigue potrebbero causare "inutile confusione"¹⁸. Le istituzioni universitarie sono state criticate anche per non riuscire ad impedire ai loro dipendenti di firmare contratti penalizzanti con le aziende e per non riuscire a sostenere la causa dei dipendenti allorquando gli sponsor dell'industria minacciano azioni legali al fine di far rispettare questo genere di accordi^{19,20}.

I direttori delle riviste scientifiche,

preoccupati da alcuni episodi, ben pubblicizzati, riguardanti aziende che hanno cercato di impedire pubblicazioni e occultare i risultati di trial poco favorevoli, hanno tentato di rendere più forte la posizione dei ricercatori incoraggiando una maggiore trasparenza¹⁶. Nel settembre 2001, alcuni membri dell'International Committee of Medical Journal Editors hanno emesso una dichiarazione intitolata *Sponsorship, Authorship and Accountability*¹⁶. Sebbene lo scopo di proteggere i medici da contratti restrittivi e poco etici sia lodevole, trovo che alcune delle soluzioni proposte siano eccessive (soluzioni criticate anche da altri)²¹. In particolar modo, la richiesta di un'analisi "indipendente" dei trial non tiene nella dovuta considerazione gli esperti in statistica presenti all'interno delle aziende²². Relativamente alla presentazione dei protocolli, la dichiarazione sembra poco chiara circa il ruolo delle organizzazioni che svolgono ricerca a contratto. Non tutti i componenti della commissione internazionale hanno sottoscritto la dichiarazione, e il *BMJ* ha pubblicato un proprio editoriale più misurato in merito²³. A parte le mie riserve, molte parti della dichiarazione sono utili, e maggiore trasparenza sul coinvolgimento delle aziende può far capire meglio la complessità dei rapporti che spesso si stabiliscono nel corso di una sperimentazione e scoraggiare pratiche poco accettabili.

Anche alcune associazioni di medici che lavorano direttamente per le aziende farmaceutiche (forse potremmo chiamarli i "professionisti del ballo con i porcospini") hanno prodotto delle linee guida. L'American Academy of Pharmaceutical Physicians ha un Code of Ethics, ma è breve e piuttosto generico²⁴. Tuttavia, la sottocommissione etica del Royal College of Physicians Faculty of Pharmaceutical Medicine ha redatto una guida utile e dettagliata su "l'etica e la

medicina farmaceutica", che contiene anche un utile elenco di altre importanti linee guida²⁵.

Molte delle linee guida e delle norme finora passate in rassegna riguardano i rapporti che nascono a seguito di operazioni di marketing o sperimentazioni cliniche. Sebbene i direttori di riviste abbiano pubblicato i loro pareri in merito al coinvolgimento delle aziende negli studi clinici, fino a poco tempo fa non esistevano linee guida specifiche che incoraggiassero la pratica responsabile per la pubblicazione di trial sponsorizzati dalle aziende farmaceutiche. Tuttavia, sono state recentemente pubblicate delle linee guida di *Good Publication Practice for Pharmaceutical Companies*²⁶. Esse incoraggiano le aziende a pubblicare i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche dei prodotti in commercio, stabiliscono delle regole appositamente messe a punto per impedire *bias* di pubblicazione e, in particolare, stabiliscono il ruolo dei giornalisti scientifici professionisti impiegati dalle aziende per lavorare con i medici alle pubblicazioni. La Committee on Publication Ethics ha pubblicato anche delle linee guida di buona pratica di pubblicazione, ma sono più generiche e finalizzate ad orientare i direttori delle riviste e gli autori²⁷.

Siti web utili

- Association of the British Pharmaceutical Industry: www.abpi.org.uk
- American Academy of Pharmaceutical Physicians: www.aapp.org
- American College of Physicians: www.acponline.org
- American Medical Association: www.ama-assn.org
- Association of American Medical Colleges: www.aamc.org
- Australian Medical Association: www.ama.com.au
- British Association of Pharmaceutical Physicians: www.brapp.org.uk
- Conseil National de l'Ordre des Médecins:

www.conseil-national.medecin.fr

- Committee on Publication Ethics: www.publicationethics.org.uk
- Good Publication Practice for Pharmaceutical Companies: www.gpp-guidelines.org
- International Committee of Medical Journal Editors: www.icmje.org
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations: www.ifpma.org
- International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians: www.ifapp.org
- Medicines Australia: www.medicinesaustralia.com.au
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: www.phrma.org
- World Health Organization: www.who.int

L'Office of the Inspector General of the US Department of Health and Human Services ha redatto una guida per le aziende farmaceutiche americane relativamente alla realizzazione di programmi che permettano di accertarsi se esse si attengono o meno alla legislazione in vigore²⁸. I rapporti tra aziende e medici possono essere regolati anche da norme internazionali sulla ricerca clinica e da disposizioni locali che impediscano la cattiva condotta della ricerca.

Conclusioni

Cosa possiamo concludere circa le norme messe a punto per la coreografia della danza del porcospino? La maggior parte di esse è stata diffusa recentemente e molte altre sono ancora in fase di sviluppo. Provengono da molte associazioni che hanno inoltre obiettivi diversi, non sono perciò sistematiche e talvolta appaiono in conflitto, sebbene sembri esistere un consenso in merito ai principi generali. Grazie alla mia esperienza di oltre dieci anni di lavoro a stretto


contatto con l'industria e i medici, posso affermare che da entrambe le parti esistono apprensioni infondate e fraintendimenti. Solleciterei pertanto un dialogo opportuno tra le parti coinvolte prima che qualsiasi altra direttiva o norma venga redatta o revisionata. Linee guida realizzate congiuntamente da medici che lavorano sia fuori sia dentro l'industria potrebbero essere meglio accettate di quelle compilate da una sola delle parti.

Le aziende farmaceutiche, come porcospini, hanno diverse forme e dimensioni; alcune sono più aggressive di altre, diversità che deve essere riconosciuta. I rapporti tra medici, università, aziende farmaceutiche e riviste medico-scientifiche saranno sempre complessi e interdipendenti, ma non dobbiamo dimenticare che questa danza ha prodotto delle importanti collaborazioni che hanno permesso a loro volta la scoperta e la diffusione di farmaci di cui noi tutti beneficiamo.

Bibliografia

1. Lewis S, Baird P, Evans RG et al. Dancing with the porcupine: rules for governing the university-industry relationship. *CMAJ* 2001;165: 783-5.
2. Association of the British Pharmaceutical Industry. ABPI code of practice for the pharmaceutical industry 2001. www.abpi.org.uk/publications/pdfs/CodeOfPractice2001.pdf (accesso verificato in aprile 2003).
3. Understanding the new Medicines Australia code provisions for healthcare professionals. www.medicinesaustralia.com.au (accesso verificato 25 aprile 2003).
4. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. PhRMA code on interactions with healthcare professionals. www.phrma.org/publications/policy/2002-04-19.391.pdf (accesso verificato in aprile 2003).
5. World Health Organization. WHO criteria for medicinal drug promotion. www.who.int/medicines/library/dap/ethical-criteria/criteriamedicinal.pdf (accesso verificato in aprile 2003).
6. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers

- Associations. IFPMA code of pharmaceutical marketing practices. www.ifpma.org/index2.jsp (accesso verificato in aprile 2003).
7. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Procédures générales d'application de l'article L.4113-6 du code de la santé publique (ex article L.365-1). www.conseil-national.medecin.fr (accesso verificato in aprile 2003).
 8. Simmonds H. Complaints about advertising of medicines are encouraged. *BMJ* 2002;324: 850-1.
 9. Association of the British Pharmaceutical Industry. Clinical trial agreement for pharmaceutical industry sponsored research in NHS trusts. www.abpi.org.uk/publications/pdfs/Model_Clinical_Trial_Agreement_Final.pdf (accesso verificato in aprile 2003).
 10. Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidance for R&D managers in NHS trusts and clinical research departments in the pharmaceutical industry. www.abpi.org.uk/publications/pdfs/GuidanceModelCTA_final_.pdf (accesso verificato in aprile 2003).
 11. AAMC Task Force on Financial Conflicts of Interest in Clinical Research. Protecting subjects, preserving trust, promoting progress. Policy and guidelines for the oversight of individual financial interests in human subjects research. Association of American Medical Colleges, 2001. www.aamc.org/members/coitf/firstreport.pdf (accesso verificato in aprile 2003).
 12. AAMC Task Force on Financial Conflicts of Interest in Clinical Research. Protecting subjects, preserving trust, promoting progress II. Policy and guidelines for the oversight of an institution's financial interests in human subjects research. Association of American Medical Colleges, 2002. www.aamc.org/members/coitf/2002coireport.pdf (accesso verificato in aprile 2003).
 13. American College of Physicians. Physicians and the pharmaceutical industry. *Ann Intern Med* 1990;112: 624-6.
 14. Coyle SL. Physician-industry relations: part 2: organizational issues. *Ann Intern Med* 2002;136: 403-6.
 15. Coyle SL. Physician-industry relations: part 1: individual physicians. *Ann Intern Med* 2002;136: 396-402.
 16. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Ann Intern Med* 2001;135: 463-6.
 17. Josefson D. FDA rules that researchers will have to disclose financial interest. *BMJ* 1998;316: 493.
 18. Cho M, Shohara R, Schissel A, Rennie D. Policies on faculty conflicts of interest at US universities. *JAMA* 2000;284: 2203-8.
 19. Spurgeon D. Report clears researcher who broke drug company agreement. *BMJ* 2001;323: 1085.
 20. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997;277: 1238-43.
 21. Korenman SG. The role of journal editors in the responsible conduct of industry-sponsored biomedical research and publication: a view from the other side of the editor's desk. *Science Editor* 2003;26: 42-3.
 22. Senn S. Researchers can learn from industry-based reporting standards. *BMJ* 2000;321: 1016.
 23. Smith R. Maintaining the integrity of the scientific record. *BMJ* 2001;323: 588.
 24. American Academy of Pharmaceutical Physicians. Code of ethics. www.aapp.org/ethics.php (accesso verificato in aprile 2003).
 25. Ethical Subcommittee of the Faculty of Pharmaceutical Medicine. Guiding principles: ethics and pharmaceutical medicine. *Int J Pharm Med* 2000;14: 163-71.
 26. Wager E, Field EA, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin* 2003;19: 149-54.
 27. Committee on Publication Ethics. The COPE report 1999. Guidelines on good publication practice. www.publicationethics.org.uk/cope1999/gpp/gpp.phtml#gpp (accesso verificato in agosto 2002).
 28. Office of Inspector General. Compliance program guidance for pharmaceutical manufacturers. oig.hhs.gov/fraud/complianceguidance.html (accesso verificato in maggio 2003).

Conflitti di interessi: EW ha lavorato presso Janssen-Cilag e GlaxoWellcome. Svolge adesso attività di consulenza privata ma lavora principalmente per le aziende farmaceutiche. Ha realizzato un progetto per la ABPI e presta consulenza anche per la loro politica editoriale. È componente del gruppo di lavoro che ha prodotto Good Publication Practice for Pharmaceutical Companies ed è coinvolta nella divulgazione di queste linee guida. 

► Come possono i comitati etici proteggere al meglio i pazienti coinvolti in sperimentazioni cliniche?

GARATTINI S, BERTELE' V, LI BASSI L. HOW CAN RESEARCH ETHICS COMMITTEES PROTECT PATIENTS BETTER? *BMJ* 2003; 326: 1199-1201.

Punti chiave

- Lo sviluppo e il mercato di un farmaco rappresentano un affare da miliardi di dollari e gli interessi finanziari influenzano inevitabilmente il disegno e la progettazione degli studi clinici.
- I comitati etici costituiscono un elemento essenziale che dovrebbe salvaguardare i pazienti e la salute pubblica, valutando con spirito critico gli aspetti scientifici ed etici delle sperimentazioni cliniche.
- I componenti dei comitati non possono sempre possedere le competenze e i requisiti necessari per svolgere queste funzioni, e i loro compiti stanno diventando sempre più difficili, soprattutto a causa dei complessi disegni degli studi internazionali multicentrici.
- Dal momento che la maggior parte degli studi è sponsorizzata dall'industria, i comitati etici dovrebbero intervenire per minimizzare la mancata pubblicazione di risultati negativi – ad esempio, possono sostenere che sia inaccettabile che il protocollo di uno studio permetta allo sponsor di impedire una pubblicazione contro il parere dei ricercatori che hanno responsabilità scientifiche.
- I compiti dei comitati etici stanno diventando sempre più difficili; di quali capacità e di quali competenze hanno bisogno i loro componenti per valutare i protocolli di ricerca contenenti elementi che non sono orientati all'interesse del paziente?