

# Principi e responsabilità della professione medica

*Premessa per i lettori del BIF*

*La “Carta della Professionalità Medica” pubblicata in italiano e per i medici italiani in questo numero del BIF è apparsa in inglese contemporaneamente (fatto davvero insolito) su *Annals of Internal Medicine* (2002;136:243-6) e su *The Lancet* (2002;359:520-2). A testimonianza dell’importanza del documento, Harold C. Sox, Editor degli *Annals*, scrive: “Spero che in futuro guarderemo alla sua pubblicazione come a un punto di svolta della medicina”; e Richard Horton, Editor di *Lancet*: “Se ogni medico che legge la Carta scrivesse una lettera, inviasse un commento, o ponesse una domanda, la voce della medicina non sarebbe ridotta al silenzio o manipolata tanto facilmente”.*

*La novità assoluta della Carta è dunque la vasta portata internazionale, con il progetto di raggiungere tutti i medici, per stimolare un dibattito sulla base di un documento condiviso. Ma perché un dibattito è così urgente? Perché, da una parte, il rapporto medico-paziente è corroso da un eccessivo economicismo, ed è mortificato da una fretta di natura quasi meccanica. Ma non basta. Occorre anche aprire il grande angolo sul contesto nel quale avviene l’incontro tra medico e paziente e quindi sulla società e su alcuni dei suoi mali. Infine perché, sempre come commenta Horton, “caos linguistico e confusione concettuale hanno caratterizzato la gestione della medicina nell’ultimo decennio”.*

*Così nella Carta, che si articola in tre principi e dieci responsabilità, si ritrovano radici antiche, ippocratiche, come il primo principio della centralità del benessere del paziente. Ma già il secondo principio, quello dell’autonomia del paziente, ha una storia assai più recente e pone le basi perché i pazienti ricevano onestamente tutte le informazioni necessarie prima di dare il proprio consenso ad un trattamento. Infine, l’ultimo dei tre principi riguarda la giustizia sociale e fa riferimento al ruolo della professione nel promuovere un’equa distribuzione delle risorse sanitarie.*

*Da questi principi emergono le dieci responsabilità del medico. Anche in questo caso, alcune di esse sono antiche come quella di mantenere un rapporto corretto con i pazienti o l’altra, sempre più minacciata, di rispettarne la riservatezza.*

*Altre sono assolutamente nuove e riflettono nuovi scenari internazionali. Tra esse la più importante è quella che obbliga i medici ad affrontare e risolvere eventuali conflitti d’interesse fra la propria posizione professionale e accademica e il mondo pervasivo delle industrie sanitarie.*

*Sta infatti progressivamente emergendo dal dibattito internazionale che la maggior parte delle più importanti linee-guida terapeutiche sono scritte da esperti con non dichiarati conflitti d’interesse rispetto alle industrie produttrici di farmaci il cui uso è raccomandato dalle stesse linee-guida. Altrettanto grave è il problema dei conflitti d’interesse nella direzione di molte riviste scientifiche, che ricoprono un ruolo cruciale nel garantire un’informazione dei medici scientificamente fondata e obbiettiva. In sostanza il complesso medico-industriale sta erodendo molta della credibilità della medicina dei nostri giorni, con una strategia assolutamente miope che potrebbe non giovare neanche all’industria farmaceutica, giustificando un crescente scetticismo sul suo ruolo di prezioso patrimonio della nostra società a tecnologia avanzata.*

*La rilevanza degli obbiettivi e la consistenza dei rischi a cui è esposta la moderna medicina hanno motivato le lunghe giornate di lavoro nel redigere la Carta, durante le quali si è cercato sopra ogni cosa di trovare un linguaggio comune, semplice ed essenziale, che riflettesse ciò che ci rendeva simili, smussando tutto ciò che ci rendeva dissimili. È stata un’esperienza bellissima e stimolante per tutti, nata da quell’ottimismo della volontà di cui la Carta è espressione.*

*La speranza è che ogni medico senta come sua la Carta e la diffonda, nell’urgenza di una medicina migliore.*

Alberto Malliani  
(Università degli Studi di Milano - Presidente SIMI)

# La Carta della Professionalità Medica

Oggi i medici si sentono frustrati dai cambiamenti che, in quasi tutti i sistemi sanitari dei Paesi industrializzati, mettono in pericolo la natura stessa e i valori della professionalità medica. Gli incontri tenutisi tra la European Federation of Internal Medicine, l'American College of Physicians-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM), e l'American Board of Internal Medicine (ABIM) hanno confermato che i medici provenienti da diverse realtà sanitarie hanno opinioni simili riguardo alla professionalità. È opinione condivisa che l'impegno della medicina verso il paziente sia minacciato da forze esterne rappresentate dai cambiamenti in atto nella nostra società.

Negli ultimi tempi e in molti Paesi si è fatta sentire la necessità di un rinnovato senso di professionalità che promuova la riforma dei sistemi sanitari. Accettando la sfida, alla fine del 1999 la European Federation of Internal Medicine, la Fondazione ACP-ASIM e la fondazione ABIM hanno unito le forze per avviare il Progetto sulla Professionalità Medica ([www.professionalism.org](http://www.professionalism.org)). Queste tre organizzazioni hanno affidato ad alcuni membri il compito di sviluppare una Carta che contemplasse una serie di principi ai quali i medici possono e devono ispirarsi. La Carta sostiene l'impegno dei medici volto ad assicurare che i sistemi sanitari e i professionisti che vi lavorano continuino ad operare sia per il benessere del paziente che in conformità ai principi fondamentali della giustizia sociale. Inoltre la Carta è stata concepita in modo tale da essere applicabile alle diverse culture e ai diversi sistemi politici.

## Preambolo

**La professionalità è la base del contratto tra medicina e società.** Essa impegna il medico ad anteporre ai suoi gli interessi dei pazienti, a fissare e mantenere standard di competenza e integrità e a offrire alla società consulenza esperta su questioni di salute. I principi e le responsabilità della professionalità medica devono essere ben chiari sia alla professione sia alla società. Essenziale al contratto è la fiducia del pubblico nei medici, la quale dipende dall'integrità dei singoli individui e dell'intera categoria.

Oggi la professione medica si trova ad affrontare l'esplosione tecnologica, i cambiamenti delle forze di mercato, i problemi legati all'erogazione dei servizi sanitari, il bioterrorismo e la globalizzazione. Di conseguenza i medici trovano sempre più difficile tener fede alle proprie responsabilità verso i pazienti e la società. In queste circostanze diventa sempre più importante riaffermare i principi e i valori fondamentali ed universali della professionalità, ideali che ogni medico deve perseguire.

Sebbene in tutto il mondo la professione medica sia integrata nelle diverse culture e tradizioni nazionali, i suoi membri condividono il ruolo di guaritori, le cui origini risalgono ad Ippocrate. Senza dubbio la professione medica si trova ad affrontare complicate forze pubbliche, legali, e di mercato. Inoltre, date le diverse forme di pratica medica e di erogazione dei servizi, i principi generali possono essere espressi in modi più o meno complessi. Ciò nonostante emergono tematiche comuni che costituiscono le basi di questa Carta e trovano la loro espressione in tre principi fondamentali e in un insieme di responsabilità professionali.

## Principi fondamentali

**Il principio della centralità del benessere dei pazienti.** Questo principio si basa sull'impegno ad operare nell'interesse del paziente. L'altruismo alimenta la fiducia, che svolge un ruolo chiave nella relazione medico-paziente. Pertanto, le forze di mercato, le pressioni sociali e le esigenze amministrative non devono compromettere questo principio.

**Il principio dell'autonomia dei pazienti.** I medici devono rispettare l'autonomia dei pazienti fornendo

loro, in completa onestà, le conoscenze necessarie per poter prendere decisioni informate riguardo al trattamento. Le scelte dei pazienti devono essere rispettate, a meno che queste non siano in disaccordo con la pratica etica ed implicino richieste di trattamento inappropriato.

**Il principio della giustizia sociale.** La professionalità medica è tenuta a promuovere la giustizia all'interno del sistema sanitario, ivi inclusa l'equa distribuzione delle risorse disponibili. I medici dovrebbero impegnarsi attivamente affinché in ambito sanitario venga eliminata qualsiasi forma di discriminazione, sia essa basata su razza, genere, condizione socioeconomica, religione o qualsiasi altra categoria sociale.

## Le responsabilità professionali

**Impegno alla competenza professionale.** I medici devono tenersi costantemente aggiornati in quanto è loro responsabilità mantenere il livello di conoscenze mediche e di competenze cliniche e organizzative necessarie per offrire un'assistenza di qualità. Più in generale, l'intera professione deve cercare di verificare che tutti i suoi membri siano competenti e che i medici abbiano a disposizione i meccanismi appropriati per raggiungere questo obiettivo.

**Impegno all'onestà verso i pazienti.** I medici devono fare in modo che i pazienti ricevano onestamente tutte le informazioni necessarie, prima di dare il proprio consenso per una cura e dopo che la stessa sia avvenuta. Ciò non significa che i pazienti debbano essere coinvolti in ogni minima decisione tecnica, ma che debbano avere le conoscenze per poter decidere del corso della terapia. Inoltre i medici dovrebbero riconoscere che, nel processo di cura, a volte si possono commettere errori che nuocciono ai pazienti. In questi casi è necessario informare immediatamente gli interessati, altrimenti verrebbe compromessa la fiducia dei pazienti e della società. Rendere noti gli errori medici ed analizzarne le cause è utile per sviluppare appropriate strategie di prevenzione, migliorare le procedure e, allo stesso tempo, risarcire adeguatamente le parti lese.

**Impegno alla riservatezza riguardo al paziente.** Per guadagnarsi la fiducia e la confidenza dei pazienti è necessario tutelare adeguatamente la riservatezza delle

informazioni da loro fornite. Ciò vale anche per i colloqui che hanno luogo con le persone che agiscono a nome del paziente, nei casi in cui non sia possibile ottenere il suo consenso. Tener fede all'impegno della riservatezza è oggi più pressante che mai, dati l'impiego diffuso di sistemi informatizzati per compilare i dati dei pazienti e la crescente accessibilità all'informazione genetica. Tuttavia i medici riconoscono che, in certe occasioni, il loro impegno alla riservatezza debba cedere il passo a considerazioni più importanti d'interesse pubblico (ad esempio, quando i pazienti mettono in pericolo altre persone).

**Impegno a mantenere un rapporto corretto con i pazienti.** Date la vulnerabilità e la dipendenza intrinseche alla condizione di paziente occorre evitare certi tipi di relazione. In particolar modo i medici non dovrebbero mai sfruttare i pazienti per scopi sessuali, per profitto economico personale, o per qualsiasi altro scopo privato.

**Impegno a migliorare la qualità delle cure.** I medici devono adoperarsi affinché la qualità delle cure migliori costantemente. Questo impegno non implica soltanto assicurare competenza clinica ma anche collaborazione con altri professionisti per ridurre l'errore medico, aumentare la sicurezza dei pazienti, minimizzare l'utilizzo eccessivo delle risorse sanitarie e ottimizzare gli esiti della cura. I medici devono partecipare attivamente allo sviluppo di strumenti per una migliore misurazione della qualità delle cure e all'applicazione ordinaria di tali misure per valutare la prestazione dei singoli individui, delle istituzioni e delle strutture sanitarie. I medici, a titolo personale e attraverso le relative associazioni professionali, devono assumersi la responsabilità di partecipare alla creazione e all'implementazione di meccanismi atti a promuovere e migliorare la qualità delle cure.

**Impegno a migliorare l'accesso alle cure.** Per la professionalità medica l'obiettivo dei sistemi sanitari è fornire standard di cura adeguati ed uniformi. A livello individuale e collettivo i medici devono impegnarsi a favore di un'equa assistenza e, all'interno del proprio sistema sanitario, adoperarsi per eliminare le barriere che ne limitano l'accesso in base all'istruzione, leggi, risorse finanziarie, area geografica e discriminazione sociale. Per perseguire equità e giustizia ogni medico deve promuovere la salute pubblica e la medicina preventiva, così come il bene della comunità, senza curarsi dei propri interessi personali o di quelli della professione.

**Impegno ad un'equa distribuzione delle risorse limitate.** I medici sono chiamati a soddisfare le necessità dei singoli pazienti e, allo stesso tempo, a fornire cure mediche in base ad una gestione oculata delle limitate risorse cliniche. A questo proposito dovrebbero impegnarsi a collaborare con altri medici, ospedali e finanziatori per sviluppare criteri di cura "costo-efficacia". La responsabilità professionale del medico verso un'appropriata allocazione delle risorse consiste nell'evitare scrupolosamente test e procedure superflue, poiché la fornitura di servizi non necessari non solo espone i propri pazienti a danni e spese evitabili, ma riduce anche le risorse a disposizione degli altri.

**Impegno alla conoscenza scientifica.** Buona parte del contratto tra medicina e società si basa sull'integrità e sull'utilizzo appropriato delle conoscenze scientifiche e della tecnologia. I medici hanno il dovere di sostenere i principi della scienza, promuovere la ricerca, creare nuove conoscenze ed assicurarne un utilizzo appropriato. La professione è responsabile dell'integrità di queste conoscenze basate su prove scientifiche e sull'esperienza del medico.

**Impegno a conservare la fiducia, affrontando i conflitti d'interesse.** I medici professionisti e le organizzazioni di cui fanno parte hanno molte occasioni nelle quali compromettere le loro responsabilità professionali, perseguendo guadagni privati o vantaggi personali. Questo accade soprattutto quando il medico o l'organizzazione stabiliscono rapporti di lavoro con aziende, quali i produttori di apparecchiature mediche, le compagnie di assicurazione e le ditte farmaceutiche. I medici hanno l'obbligo di riconoscere, rendere pubblici e affrontare i conflitti d'interesse che si presentano nello svolgimento dei loro compiti ed attività professionali. Dovrebbero essere resi noti i rapporti tra l'industria e gli *opinion leader*, specialmente quando questi ultimi determinano i criteri per la conduzione e l'interpretazione dei trial clinici, per la stesura di editoriali o linee-guida terapeutiche, o per ricoprire il ruolo di direttori di riviste scientifiche.

**Impegno nei confronti delle responsabilità professionali.** Come membri di una professione ci si aspetta che i medici collaborino per massimizzare la cura dei pazienti, si rispettino reciprocamente e partecipino al processo di autoregolamentazione che implica, tra l'altro, trovare rimedi e adottare azioni disciplinari nei confronti di quei membri che non abbiano aderito agli standard professionali. La professione dovrebbe inoltre stilare le procedure da seguire per stabilire questi standard e diffonderli nella comunità medica di oggi e di domani. I medici, in quanto individui e membri di una collettività, hanno il dovere di partecipare attivamente a questo processo, rendendosi disponibili alla valutazione interna e accettando la supervisione esterna dei vari aspetti della loro prestazione professionale.

## Riassunto

In quasi tutte le culture e società la pratica medica dell'era moderna si trova ad affrontare sfide senza precedenti. Queste sfide riguardano le crescenti disparità tra i legittimi bisogni dei pazienti, le risorse disponibili alla loro soddisfazione, la maggiore dipendenza dei sistemi sanitari dalle forze di mercato e la tentazione dei medici di rinunciare al loro tradizionale impegno verso il benessere e l'interesse dei pazienti. Per tener fede al contratto sociale della medicina in questi tempi turbolenti crediamo che i medici debbano riaffermare la loro attiva dedizione ai principi della professionalità. Ciò richiede non solo impegno personale per il benessere dei pazienti, ma anche sforzi collettivi volti a migliorare il sistema sanitario per il benessere della società. Lo scopo della Carta della Professionalità Medica è proprio quello di incoraggiare tale dedizione a promuovere iniziative e linee d'azione che abbiano valore e portata universali. ▲



## Orfani sì, ma ricchi!

*Per farmaco orfano si indica generalmente un medicinale potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma che non ha un mercato molto ampio in quanto destinato a pochi pazienti.*

*Incentivare lo sviluppo di un nuovo farmaco vuol dire investire delle risorse economiche e quando non si ottiene un guadagno le industrie farmaceutiche non investono volentieri i loro capitali. Sebbene talvolta i ricercatori riescano ad individuare prodotti in grado di curare una patologia rara, questi medicinali rimangono spesso ad uno stadio embrionale di sviluppo perché mancano di attrattiva commerciale. Il costo dello sviluppo di un farmaco equivale oggi a centinaia di milioni di dollari e dalla scoperta di un principio attivo alla sua commercializzazione passano di solito diversi anni. Purtroppo, un farmaco utile per la cura di una malattia rara, spesso non soddisfa la possibilità di recuperare a pieno le spese di sviluppo da parte delle aziende farmaceutiche. Per compensare le ristrettezze del mercato cui il farmaco fa riferimento e rendere comunque utile per l'industria lo sviluppo di tali composti, le aziende farmaceutiche interessate vengono sostenute e incentivate dagli organismi regolatori tramite privilegi fiscali ed economici.*

*Di seguito vengono riportati alcuni esempi di medicinali orfani e dei prezzi con cui essi vengono commercializzati in diversi paesi europei.*

I farmaci destinati a malattie rare beneficiano di uno speciale processo regolatorio e di speciali condizioni di mercato, che includono un supporto scientifico nello sviluppo del farmaco, ridotti costi della pratica di valutazione presso l'EMA (*European Medicine Evaluation Agency*), sconti fiscali e dieci anni di esclusività sul mercato (1). Tutte queste particolari condizioni intendono compensare le ristrettezze del mercato cui il farmaco fa riferimento e rendere comunque vantaggioso per l'industria farmaceutica lo sviluppo di tali farmaci. Alla luce di tanti privilegi il prezzo di questi farmaci risulta spesso sorprendentemente elevato. Questo anche in considerazione del fatto che la documentazione a sostegno dei farmaci orfani è meno completa rispetto a quella che accompagna i farmaci destinati a malattie più comuni, tanto che c'è sempre il rischio di consentirne la commercializzazione senza che vi sia una soddisfacente conoscenza della loro qualità, efficacia e sicurezza.

Per illustrare questa situazione si fanno qui alcuni esempi presi a caso tra i farmaci approvati e commercializzati nell'Unione europea, senza per questo voler far riferimento specifico a questo o quel particolare farmaco né ad alcuna ditta in particolare. Quelli presentati qui sono solo esempi di una situazione diffusa, di cui l'opinione pubblica dev'esser consapevole e rispetto ai quali le autorità regolatorie devono adottare contromisure adeguate. Gli esempi riportati non si riferiscono necessariamente a farmaci con riconoscimento ufficiale di stato orfano, riconoscimento che rappresenta una novità relativamente recente in Europa.

Anche se richiede frequenti infusioni endovenose a causa della breve emivita, la **Proteina C** (PC) concentrato, di derivazione plasmatica e di recente approvazione, rappresenta un naturale rimedio per la *purpura fulminans* e le necrosi cutanee indotte da dicumarolici in pazienti con grave deficienza congenita della Proteina C (2). La forma eterozigote, clinicamente manifesta di tale difetto ha una prevalenza di 1/16.000-1/36.000 nella popolazione generale. La forma asintomatica può esser presente in 1 individuo ogni 200. Sono pochissimi i casi di omozigosi finora riportati (2).

In Francia, Germania e Italia si è riusciti a concordare un prezzo inferiore (1,98-1,99 € per unità) a quello praticato nel Regno Unito (3,01 €/U). Ciò nonostante, servono 50.000 € (75.000 € nel Regno Unito) per trattare un solo episodio di *purpura fulminans*, sempre assumendo che per trattare un neonato sia sufficiente una confezione da 500 unità al giorno - diciamo - per 50 giorni (sei-otto settimane sono in genere necessarie per guarire le lesioni cutanee).

Tale costo dev'esser considerato nel giusto ambito. La ditta che oggi produce e commercializza la Proteina C Concentrato non aveva alcuna intenzione di sviluppare questo farmaco e per anni ha provveduto a distribuirlo per uso compassionevole. È stata proprio l'esperienza maturata in 60 di questi pazienti (solo 22 con difetto omozigote o doppio-eterozigote e addirittura 20 senza diagnosi certa) a spingere la ditta a chiedere l'autorizzazione al commercio. Secondo una sommaria valutazione dei clinici che l'hanno utilizzato, il farmaco pare abbia migliorato tutti e 16 i quadri di *purpura fulminans* e di necrosi cutanea, ma soltanto tre degli altri 15 eventi trombotici. Nessuno studio è stato realizzato per definire la dose e nessuna raccomandazione sul dosaggio può esser dedotta dai dati di farmacocinetica disponibili.

L'EMA ammise che il profilo di beneficio-rischio del prodotto non era del tutto definito, ma ammise anche che la ditta non avrebbe potuto produrre migliori evidenze dell'efficacia del prodotto. L'autorizzazione fu concessa "in via eccezionale", *under exceptional circumstances* secondo il gergo regolatorio, e solo per i casi gravi per cui il farmaco è indicato. In cambio la ditta s'impegnò a fornire ulteriori informazioni attraverso studi prospettici in pazienti con grave difetto di PC: di fatto, come spesso avviene in questi casi, (alla metà del 2002) questo non è ancora avvenuto.

Questa rievocazione dei fatti solleva due interrogativi: uno riguarda il costo di produzione industriale del farmaco in questione; l'altro riguarda il rapporto di costo-efficacia del prodotto. Un simile prezzo è determinato dal costo del plasma umano o dall'estrazione di PC dal plasma? Di certo, non sono i costi di ricerca e sviluppo a gravare tanto sul prezzo del farmaco, dato che i dati spe-

rimentali non sono nemmeno sufficienti per suggerirne le condizioni ottimali di utilizzo. È vero che l'azienda da molto tempo già forniva la Proteina C Concentrato per uso compassionevole; tuttavia, anche la popolazione di pazienti in causa ha investito in prima persona nella sperimentazione del farmaco e nella produzione dei dati che oggi ne consentono la commercializzazione.

Su quali basi le autorità nazionali possono valutare il rapporto costo-efficacia di nuovi prodotti il cui profilo beneficio-rischio è presunto ma ancora non dimostrato, e assumere una ragionevole politica di allocazione delle risorse disponibili? Si può negare a neonati gravemente ammalati un trattamento potenzialmente efficace a causa del suo alto costo? Chi si avvantaggia maggiormente di questa situazione d'incertezza scientifica e di disagio etico?

Anche due galattosidasi-alfa umane ricombinanti sono state approvate "in via eccezionale" dall'Ema: un'**agalsidasi-alfa**, prodotta dall'ingegneria genetica in una linea cellulare umana (3), e un'**agalsidasi-beta**, ricavata da cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia genetica (4). Queste agalsidasi sono destinate a sostituire l'alfa-galattosidasi A, la cui carenza determina, in pazienti affetti da malattia di Fabry, l'accumulo eccessivo di glicosfingolipidi, principalmente nei reni, cuore e sistema nervoso, causandone la morte prematura tra i 30 e i 50 anni d'età. La malattia di Fabry è un raro disturbo genetico legato al cromosoma x con una prevalenza stimata che va da 1 su 40.000 a 1 su 117.000 (5). Agalsidasi alfa (1 fiala, 3,5 mg) è stata messa in commercio per la prima volta in Germania al prezzo di 1.949,20 € e nel Regno Unito a 1.995,90 €; agalsidasi beta (1 fiala, 35 mg) è stata commercializzata al prezzo di 3.890,27 € in Svezia, 3.900,00 € nel Regno Unito, 5.000,99 € in Germania e 4.082,02 € in Norvegia. In Italia sono stati concordati prezzi leggermente inferiori: 1.833,42 € per agalsidasi alfa e 3.666,84 € per agalsidasi beta. Ciò nonostante, ai dosaggi raccomandati (3,4) il costo annuale della terapia da effettuarsi per tutta la vita dei 500 pazienti (stimati per difetto) in Italia supererebbe i 190.000 € per ciascuna delle due agalsidasi.

Sono necessarie a questo punto alcune considerazioni. L'adozione di questi farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale era dovuta al fatto che non vi era nessun trattamento disponibile per la malattia di Fabry: una malattia grave che porta i pazienti a morte prematura. Tuttavia, non vi era nessuna dimostrazione reale di un effetto a lungo termine sulla sopravvivenza e/o sulla qualità della vita con l'eccezione dei dati sulla diminuzione o stabilizzazione del dolore neuropatico. Le prove di efficacia si basavano su risultati surrogati quali la riduzione dell'accumulo di sfingolipidi nei tessuti bersaglio, il miglioramento della funzione renale e la riduzione della massa cardiaca: elementi che suggeriscono soltanto un miglioramento delle condizioni cliniche.

Poiché le prove di efficacia sono limitate e l'ingegneria genetica dovrebbe fornire prodotti più convenienti rispetto a quelli di sintesi o di origine estrattiva, è

improbabile che i prezzi delle agalsidasi si basino ragionevolmente sui costi di sviluppo e produzione. Non sono questi, con ogni probabilità, i principali elementi determinanti del costo dei farmaci. Sono le spese di marketing ad avere un ruolo fondamentale. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle due agalsidasi erano in concorrenza feroce persino quando si trattava di fornire i loro prodotti per uso compassionevole, prima che questi fossero adottati dai servizi sanitari nazionali. Tale concorrenza pre-marketing non avrebbe avuto ragion d'essere, se già non si fosse previsto un mercato altamente remunerativo.

Non sono necessarie sottili analisi farmacoeconomiche per concludere che i prezzi proposti per questi farmaci non sono accettabili per un Servizio Sanitario Nazionale in termini di costo-efficacia. Volendo essere ottimisti, supponiamo che il trattamento prolunghi realmente la sopravvivenza in modo considerevole, diciamo dai previsti 50 ai 60 anni; supponiamo pure che la diagnosi sia effettuata (e che il trattamento inizi) intorno ai 25 anni di età. Il paziente dovrebbe essere trattato per 35 anni ad un costo complessivo di circa 6.650 milioni di euro, pari a circa 650.000 euro per ogni anno di vita in più, un valore che va oltre qualsiasi standard comunemente ritenuto accettabile.

**Alemtuzumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato che causa lisi di linfociti B e T, fissando l'antigene CD52, una glicoproteina di membrana espressa praticamente in tutti i casi di leucemia linfocitica (CLL) e nella maggior parte dei casi di linfoma non-Hodgkin (NHL). Il prodotto è stato pertanto indicato nei pazienti affetti da CLL cronica già trattati con farmaci alchilanti, ma che non hanno raggiunto una risposta sufficiente alla fludarabina. CLL è una malattia rara: ha un'incidenza di 1,8-3,0 su 100.000 (6).

Sebbene l'attività sui linfociti T causi una preoccupante depressione immunitaria, l'attività specifica di alemtuzumab su CD52 dovrebbe preservare altri precursori della linea cellulare nel midollo osseo. Ciò potrebbe rappresentare un vantaggio rispetto alla chemioterapia tradizionale. Tuttavia, il potenziale vantaggio, in termini di efficacia e sicurezza, non è stato dimostrato in sperimentazioni cliniche controllate: la valutazione dell'efficacia clinica si basava sui dati ricavati da 157 pazienti trattati in studi non comparativi di fase II.

Soltanto due studi in pazienti B-CLL hanno raggiunto l'*end point* inizialmente proposto di una percentuale di risposta completa o parziale  $\geq 30\%$ ; il terzo studio, che includeva anche pazienti NHL, non ha dato lo stesso risultato. L'obiettivo dell'azienda, di un'indicazione ristretta non soddisfaceva gli interessi dei pazienti. Questi avrebbero richiesto una migliore definizione della collocazione in terapia di alemtuzumab in relazione ad altri farmaci comunemente utilizzati nel contesto clinico proposto e in stadi più precoci di B-CLL.

Il prezzo di una confezione per una settimana di trattamento fu fissato a poco più di 1.300,00 € in Italia, simile a quello applicato in Germania (1.305,00 €) e più basso di quello del Regno Unito (1.366,55 €). Il costo di

un ciclo di otto settimane (la maggior parte delle risposte si evidenzia dopo 4-12 settimane di trattamento) è di circa 10.500 € che, stranamente, rappresenta più del doppio del costo di un ciclo di fludarabina, il trattamento di prima scelta commercializzato dalla stessa azienda.

L'elenco potrebbe continuare (7). Ma questi esempi sono sufficienti per suggerire alcune considerazioni che, pur tratte dall'esperienza su farmaci orfani, possono estendersi anche a molti farmaci che orfani non sono.

I prodotti medicinali somigliano a qualsiasi altro prodotto immesso sul mercato nel senso che il loro prezzo per lo più dipende dalla percezione del bisogno che il mercato ha di questi prodotti. A differenza delle altre merci, tuttavia, il costo dei farmaci non sembra essere in correlazione con la loro qualità (farmaceutica e clinica). Chi vorrebbe provare, o addirittura pagare, un'automobile con un nuovo sistema frenante mai collaudato?

Sembra che le aziende fissino i prezzi senza nessuna apparente base razionale. Il fatto che le trattative con le autorità nazionali diano spesso luogo a sconti pari a un quarto o ad un terzo del prezzo proposto inizialmente indica quanto possa essere arbitrario quel prezzo. Nonostante lo sconto, tuttavia, il prezzo concordato consente utili indebiti, perché derivati da prodotti che spesso non soddisfano completamente i bisogni dei pazienti. Sembra che i servizi sanitari nazionali non abbiano alternativa, se non quella di rimborsare questi farmaci a qualsiasi costo senza avere il potere di ottenere risposte migliori a quesiti sul loro valore clinico.

Si vorrebbero qui proporre alcune soluzioni:

1. Dovrebbe essere rivolta maggiore attenzione a quello che i servizi sanitari nazionali pagano. Il valore clinico dei prodotti disponibili dovrebbe essere l'unico criterio-guida. Un diverso comportamento delle agenzie regolatorie non gioverebbe ai pazienti, poiché servirebbe soltanto a incoraggiare la convinzione delle aziende farmaceutiche che documentazioni incomplete e dubbie prove di efficacia consentano comunque l'accesso al mercato. Bisognerebbe concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio solo quando vi sia informazione sufficiente sul profilo di beneficio-rischio di un farmaco e sulla sua collocazione in terapia. Le approvazioni "in via eccezionale" richiedono ulteriori studi clinici che, pur inizialmente concordati tra ditte e autorità regolatoria, spesso poi non sono considerati attuabili, o addirittura non etici, per prodotti che sono già stati autorizzati. Come accade per l'esclusività di dieci anni sul mercato di un farmaco orfano, che viene meno quando un prodotto concorrente dimostra di essere diverso da quello da cui ha avuto origine, tutti i farmaci autorizzati "in via eccezionale" dovrebbero essere sostituiti non appena un farmaco di confronto si dimostra più efficace o più sicuro: invece queste autorizzazioni possono mantenere il loro status "eccezionale" indefinitamente.

2. Lo sviluppo di prodotti medicinali di interesse pubblico primario può richiedere la collaborazione delle autorità sanitarie in termini di consulenza scienti-

fica, supporto logistico, clinico e finanziario. Un'agenzia centralizzata europea, come l'Emea, potrebbe assolvere questo compito in modo migliore rispetto alle singole autorità nazionali. Tale agenzia, che dovrebbe essere finanziata dalla Commissione Europea, dovrebbe sostenere studi clinici indipendenti, quelli che mirano a rispondere a interrogativi di interesse pubblico, ma di nessun interesse per l'industria. L'agenzia dovrebbe anche promuovere la ricerca metodologica per assicurare risultati affidabili, in questi gruppi, spesso piccoli, di pazienti. Bisognerebbe anche trovare un modo per seguire coorti con una malattia rara nella fase post-marketing. In cambio del supporto metodologico e finanziario per lo sviluppo e la sorveglianza dei loro prodotti, le aziende dovrebbero concordare anticipatamente con le autorità regolatorie il costo del prodotto finale.

3. Il prezzo proposto dovrebbe essere documentato in modo trasparente nei dossier regolativi. I costi dichiarati dovrebbero essere valutati da esperti, e il prezzo proposto dovrebbe essere negoziato e stabilito centralmente. Tutti questi aspetti dovrebbero essere resi pubblici in una sezione *ad hoc* del *European Public Assessment Report*. Le autorità nazionali possono già oggi decidere indipendentemente se ammettere o no quel prodotto alla rimborsabilità (8). Ciò che è importante è che il costo di riferimento per la trattativa sia soggetto a valutazione così come lo sono qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto, e sia uniforme in tutta Europa.

4. Le associazioni di pazienti e consumatori dovrebbero essere informate sui limiti clinici e sull'impatto economico dei farmaci. La consapevolezza dell'opinione pubblica in merito aiuterebbe le autorità nazionali a negoziare con le aziende farmaceutiche i costi e l'assunzione di impegni per la ricerca futura sul prodotto, e scoraggerebbe atteggiamenti e pretese economiche che potrebbero nuocere all'immagine pubblica delle aziende.▲

#### Bibliografia

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities L 018 , 22/01/2000 p. 0001 – 0005.
2. European Public Assessment Report on Ceptrotin. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/ceptrotin/ceptrotin.htm> (accessibilità verificata in luglio 2002).
3. European Public Assessment Report on Replagal. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/replagal/replagal.htm> (accessibilità verificata in luglio 2002).
4. European Public Assessment Report on Fabrazyme. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/fabrazyme/fabrazyme.htm> (accessibilità verificata in luglio 2002).
5. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000;58:925-43.
6. European Public Assessment Report on MabCampath. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/mabcampath/mabcampath.htm> (accessibilità verificata in luglio 2002).
7. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety and cost of new anti-cancer drugs: a survey. *BMJ* 2002, in corso di stampa.
8. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. Official Journal of the European Communities No L 22 of 9.2.1965, p.369.