

La responsabilità sociale dell'industria farmaceutica

Eliana Guarnoni e Natalia Milazzo

L'inchiesta riguarda il comportamento di alcune industrie farmaceutiche dal punto di vista etico in diversi settori: attenzione alla sicurezza dei farmaci immessi sul mercato, impegno per investire su farmaci innovativi, modalità di gestione della ricerca e sviluppo, pratiche di marketing. Le aziende sono state messe a confronto e classificate a seconda dei comportamenti, evidenziando che nessuna è irreprensibile dal punto di vista della responsabilità sociale.

L'interesse manifestato dai consumatori per gli aspetti legati alla cosiddetta "responsabilità sociale" dei produttori è in costante aumento in questi anni. Ciò significa che i consumatori sono sempre più interessati a conoscere quale attenzione prestino i produttori dei beni da loro acquistati a temi come la tutela dell'ambiente, la sicurezza e i diritti dei lavoratori o l'equità della distribuzione delle risorse, lungo tutta la catena produttiva. Un campo che, anche a seconda delle aziende, si può estendere a svariati aspetti, accomunati dal riguardare il comportamento delle aziende dal punto di vista etico.

L'aumento di sensibilità è dovuto anche alle denunce provenienti da sindacati, organizzazioni non governative e altri enti, che riguardano soprattutto - ma non solo - le condizioni di lavoro negli stabilimenti di imprese, che hanno delocalizzato per motivi economici la produzione in paesi dove la legislazione offre scarse tutele per i lavoratori e l'ambiente. Sebbene importante, questo non è comunque l'unico problema da affrontare quando si parla di responsabilità sociale.

Le aziende hanno reagito al crescente aumento di sensibilità dei consumatori in parte con modifiche dei comportamenti, per esempio l'adozione di codici di buona condotta, e soprattutto con imponenti campagne informative. Che pongono un ulteriore problema: di fronte a questo spiegamento di forze sul fronte dell'immagine, quanto corrisponde a una reale assunzione di responsabilità da parte dei produttori e non risponde a semplici esigenze pubblicitarie? In pratica, i *claim* e le campagne sul comportamento responsabile delle imprese sono credibili o ci troviamo davanti a iniziative che mirano a mascherare comportamenti ancora eticamente discutibili?

Le aziende farmaceutiche non fanno eccezione: al contrario, per la delicatezza del settore in cui operano, che riguarda un bene prezioso come la salute dell'uomo, sono coinvolte in problemi di responsabilità sociale ed etica in misura tutta

particolare. È proprio a questo settore che si è dedicato recentemente Altroconsumo, insieme ad altre organizzazioni di consumatori europee del gruppo ICRT (International Consumer Research and Testing), conducendo tra il 2005 e il 2006 un'inchiesta sulla responsabilità sociale nel settore farmaceutico.

Gli scandali che hanno coinvolto le maggiori aziende farmaceutiche, negli anni recenti, sono numerosi. Pensiamo ai casi di ritiro dal mercato di farmaci che, solo dopo essere stati commercializzati, hanno mostrato gravi effetti collaterali, evidenziando così la mancanza di trasparenza da parte dei produttori nella comunicazione del rischio o la scorretta comunicazione dei risultati degli studi clinici. Inoltre destano da tempo attenzione le aggressive politiche di marketing volte ad aumentare i volumi di vendita dei farmaci, a prescindere da effettivi obiettivi di tutela della salute.

Nel caso delle aziende farmaceutiche, dunque, i temi della responsabilità sociale sono di particolare rilevanza perché, a causa del tipo di prodotto trattato, si intrecciano con quelli della salute e sicurezza dei consumatori, implicando molti problemi di ordine etico.

Soggetto, processo metodologico e tematiche

La ricerca è incentrata su imprese farmaceutiche che producono vaccini e medicinali per uso umano soggetti a prescrizione e commercializzati con il proprio marchio. Come criterio di selezione sono state scelte le prime venti aziende per quota di mercato nei paesi partecipanti all'inchiesta: Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Islanda, Italia, Olanda, Norvegia, Portogallo, Spagna, Svezia. Tutte le imprese selezionate conducono attività e vendite a livello globale. Lo studio è stato supportato dalla Direzione Generale Impiego e Affari Sociali della Commissione europea.

Le aziende incluse nella ricerca sono elencate nella Tab. 1.

La ricerca è stata sviluppata con la collaborazione di SOMO (Stichting Onderzoek Multinationale Ondernemingem - Centre for Research on Multinational Corporations) secondo un preciso sistema metodologico:

- in una prima fase, siamo partiti dalla descrizione delle tematiche e dei relativi strumenti di autoregolamentazione esistenti, attraverso interviste con esperti, fonti secondarie e informazioni reperite presso le organizzazioni della società civile;
- abbiamo poi studiato le politiche e le pratiche delle imprese tramite *report* e siti Internet e, in alcuni casi, contattando le imprese stesse con questionari e interviste;
- abbiamo cercato e analizzato casi di operazioni commerciali controverse o comunque non conformi a determinati principi, per evidenziare le discrepanze tra politiche dichiarate ed effettive pratiche aziendali. Le principali

fonti utilizzate: database di stampa, organizzazioni della società civile, documenti delle autorità responsabili dell'approvazione dei farmaci e registri pubblici dei test clinici, oltre ad altre fonti pubbliche.

Raccogliendo, confrontando e coordinando tutte le informazioni abbiamo potuto offrire una panoramica delle politiche e delle pratiche aziendali. Infine abbiamo analizzato e interpretato i risultati ed espresso giudizi, in chiave comparativa, sul grado di responsabilità sociale che le aziende si assumono nello svolgimento delle proprie attività.

Tab. 1 – Aziende coinvolte nell'inchiesta

	Azienda (nome sezione farmaceutica)	Acronimi
1	Abbott Laboratories	
2	Almirall Prodesfarma	
3	AstraZeneca	AZ
4	Boehringer Ingelheim	BI
5	Bristols-Myers Squibb	BMS
6	GlaxoSmithKline	GSK
7	Johnson & Johnson (Janssen)	J&J
8	Lilly (Eli)	
9	Menarini	
10	Merck Sharp Dohme	MSD
11	Novartis	
12	Pfizer	
13	Roche	
14	Sanofi-Aventis	SA
15	Schering	
16	Wyeth	

Le tematiche su cui ci siamo concentrati sono quelle più sensibili dal punto di vista della responsabilità sociale¹:

- valore dei nuovi farmaci: analisi del loro carattere innovativo e della loro sicurezza;
- modalità con cui è condotta la ricerca farmaceutica: test clinici sugli animali, standard etici e correttezza della ricerca nella conduzione di test clinici sugli esseri umani (*clinical trials*), farmacovigilanza dopo la commercializzazione;
- pratiche di marketing: budget previsto per il marketing, omaggi e altre agevolazioni ai professionisti del settore sanitario, pubblicità e concorrenza;
- trasparenza e cooperazione delle aziende all'inchiesta.

¹ Alcune delle problematiche legate ai PVS e la CSR nella filiera produttiva non sono approfondite nella presente pubblicazione, ma concorrono all'assegnazione del giu-

dizio globale alle aziende, con un peso minore a quello delle tematiche trattate in questa sede.

Mentre l'analisi generale è stata condotta a livello mondiale, per le politiche di marketing ci siamo limitati al livello europeo.

Quando la disponibilità di dati lo consentiva è stato costruito un sistema di classificazione delle aziende attraverso un sistema di valutazione a tre livelli sulla base della rispondenza a determinati requisiti delle politiche e delle pratiche aziendali. Per la classifica abbiamo usato il seguente sistema di giudizi delle aziende:

- A: risponde alla maggior parte dei requisiti;
- B: risponde parzialmente ai requisiti;
- C: non risponde ai requisiti.

Nella seguente tabella i giudizi globali della aziende osservate, dalla migliore (Roche) alla peggiore (Wyeth).

Tab. 2 – Classifica sulla base del giudizio globale

Azienda (nome sezione farmaceutica)	Giudizio globale
Roche	B
Schering	B
GlaxoSmithKline	B
Novartis	B
Menarini	B
AstraZeneca	B
Sanofi-Aventis	B
Almirall Prodesfarma	B
Abbott Laboratories	B
Johnson & Johnson (Janssen)	B
Lilly (Eli)	B
Bristols-Myers Squibb	B
Merck Sharp Dohme	B
Boehringer Ingelheim	C
Pfizer	C
Wyeth	C

Abbiamo sottoposto a un'attenta valutazione le attività di queste aziende farmaceutiche dal punto di vista della responsabilità sociale. La tabella mostra quanto siano diffusi i comportamenti criticabili. La migliore, tenendo conto di tutti gli aspetti dell'inchiesta, è risultata la Roche, che però delude (come tutte) sul marketing e non brilla per innovatività dei farmaci né per trasparenza.

Il valore dei nuovi farmaci

Ogni anno le aziende farmaceutiche lanciano sul mercato medicinali nuovi, che però di nuovo hanno soltanto il nome. La maggioranza di essi, infatti, non è sostanzialmente differente da quelli precedenti e soprattutto spesso non presenta vantaggi. I nuovi farmaci possono essere classificati in diverse tipologie:

- *farmaci innovativi*: hanno molecole con nuovi meccanismi di azione, che offrono benefici sostanziali nella cura di un disturbo o nella qualità della vita del malato sottoposto alla cura. Occasionalmente può trattarsi di nuovi farmaci di classi già esistenti, che apportano comunque benefici sostanziali. Talvolta si scoprono anche usi completamente nuovi per farmaci già esistenti, risultanti in trattamenti veramente innovativi (per esempio il caso dello *zidovudine* contro l'HIV);
- *farmaci me-too* (vengo anch'io): offrono miglioramenti limitati o nulli rispetto ai farmaci già disponibili nella stessa classe; spesso non sono che varianti di farmaci già esistenti. In certi casi offrono alcuni vantaggi terapeutici (il primo farmaco in una nuova classe non sempre è il migliore), ma in generale è difficile o addirittura impossibile identificare il valore aggiunto di un nuovo farmaco, perché spesso non è testato rispetto a trattamenti già esistenti, ma soltanto rispetto a un placebo;
- *estensioni di linea*: sono farmaci già esistenti, approvati per nuove indicazioni o in versione migliorata o comunque modificata.

Per dare un giudizio sull'innovazione abbiamo valutato il mix di farmaci innovativi, *me-too* ed estensioni di linea nel portafoglio delle aziende.

Un'enorme disponibilità di farmaci *me-too* per combattere il colesterolo alto o l'ipertensione (disturbi molto diffusi, che comportano un forte consumo di farmaci di questo tipo) si spiega facilmente - oltre che con programmi di ricerca in concorrenza tra loro - con una maggiore attenzione delle aziende al profitto, piuttosto che alla vera innovazione, legata a strategie di crescita industriale. Del resto le imprese non sono obbligate a dimostrare l'effettivo bisogno o il valore aggiunto di un farmaco per ottenerne l'autorizzazione: solo per malattie gravi come il cancro e l'Aids i nuovi farmaci vengono testati contro quelli già esistenti per motivi etici. Sono in seguito grandi investimenti nel marketing a gonfiare la quota di mercato di nuovi farmaci che non offrono valore aggiunto rispetto a quelli esistenti pur essendo più costosi. Diversi critici² richiedono da tempo che i nuovi farmaci non siano approvati se non dimostrano maggiori benefici di quelli già esistenti: diminuzione degli effetti collaterali, uso più semplice o maggiore efficacia almeno per particolari tipologie di pazienti.

² A Critique to the European Regulatory System, Vittorio Bertelè, MD; Luca Li Bassi, MD, DPH, J Ambulatory Care

Manage, Vol. 27, n. 2, pp. 98-104, c 2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Tab. 3 – Presenza di farmaci innovativi

Azienda (nome sezione farmaceutica)	Abbott Laboratories	Almirall Prodesfarma	AstraZeneca	Boehringer Ingelheim	Bristol-Myers Squibb	GlaxoSmithKline	Johnson & Johnson (Janssen)	Lilly (Eli)	Menarini	Merck Sharp Dohme	Novartis	Pfizer	Roche	Sanofi-Aventis	Schering	Wyeth
INNOVAZIONE	C	n.c.	n.c.	C	C	C	A	C	n.c.	C	C	C	B	C	B	C

A= risponde alla maggior parte dei requisiti; B= risponde parzialmente ai requisiti; C= non risponde ai requisiti; n.c.= dati insufficienti per dare un giudizio.

Su questo aspetto, solo un'azienda tra quelle coinvolte nell'inchiesta, la Janssen, merita un giudizio pienamente positivo (A). Roche e Schering si aggiudicano un giudizio medio, tutte le altre non rispondono neanche in parte ai nostri requisiti. Secondo uno studio canadese, tra il 2000 e il 2004 solo Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering e soprattutto Wyeth hanno immesso sul mercato farmaci che, se non si è troppo severi, si possono considerare innovativi. I farmaci più venduti (oggetto della nostra inchiesta), però, in modo identico per tutte le aziende, sono quasi sempre *me-too*.

Un aspetto fondamentale per i nuovi farmaci è la sicurezza, che dovrebbe essere valutata confrontando i benefici che un farmaco offre nel trattamento della malattia, rispetto ai potenziali rischi indesiderati (profilo beneficio/rischio). Per stabilire se un farmaco è sicuro occorre decidere il livello di accettabilità del rischio, che dipende tra le altre cose dal tipo di malattia da trattare.

Per accertare la sicurezza dei farmaci le aziende praticano test su animali e test clinici sugli esseri umani (*clinical trials*), in modo che il prodotto possa ottenere dalle autorità competenti l'autorizzazione al commercio. La funzione di autorizzazione spetta a istituzioni governative nazionali (in Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA) o internazionali come la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e l'EMA (European Medicines Evaluation Agency denominata adesso European Medicines Agency, che mantiene comunque l'acronimo EMA) nell'Unione europea. In realtà, però, è difficile stabilire al di là di ogni dubbio la sicurezza di un farmaco prima della sua commercializzazione: effetti indesiderati relativamente rari possono manifestarsi infatti soltanto quando il farmaco è utilizzato da un numero di persone enormemente superiore a quelle coinvolte negli studi clinici precedenti l'immissione del farmaco sul mercato. Per questo ha un'importanza fondamentale la farmacovigilanza, vale a dire la vigilanza sugli effetti indesiderati dei farmaci dopo l'introduzione sul mercato.

L'industria farmaceutica ha due compiti principali nella gestione della sicurezza dei farmaci. Il primo consiste nel raccogliere, analizzare e valutare attivamente le informazioni sugli effetti collaterali, allo scopo di proteggere i pazienti e informarli sulla sicurezza dei farmaci. I dati possono provenire da indicazioni volontarie di medici e pazienti, da studi condotti dopo l'immissione

sul mercato, da autorità di regolamentazione, dalla letteratura scientifica e dai media. Il secondo compito riguarda il pieno rispetto degli obblighi di legge nel riportare alle autorità di vigilanza i singoli effetti indesiderati. Altre responsabilità delle aziende sono la garanzia della tracciabilità e della qualità dei farmaci nelle fasi di produzione e distribuzione e l'impegno per far comprendere agli operatori sanitari il corretto uso dei nuovi farmaci.

Abbiamo analizzato il comportamento delle imprese sulla questione della sicurezza usando i seguenti parametri di riferimento:

- *buone pratiche di produzione*: abbiamo verificato i casi di violazione delle *Good Manufacturing Practice (GMP)*, che garantiscono la qualità del prodotto. I principi e le linee guida delle GMP in Europa sono affermate dalla Direttiva 2003/94/CE. A livello nazionale operano inoltre autorità di regolamentazione, che hanno l'obbligo di proteggere la salute pubblica, assicurando che i nuovi farmaci non siano introdotti in assenza di un'adeguata qualità, sicurezza ed efficacia. Varie fonti tuttavia indicano che l'attuale sistema di regolamentazione dei farmaci in Europa ha preoccupanti insufficienze nell'assicurare la sicurezza dei farmaci e la salute pubblica: secondo molti osservatori l'industria farmaceutica riesce, infatti, a esercitare la propria influenza sulla regolamentazione, mentre le associazioni di consumatori, di pazienti e la comunità scientifica hanno inferiori possibilità di accesso;
- *effetti indesiderati*: per verificare se le aziende si assumono la responsabilità di raccogliere e riportare i casi di effetti collaterali non previsti, abbiamo analizzato i casi di allerta e ritiro dal mercato dei farmaci;
- *uso fuori dalle indicazioni*: l'*off-label use* indica la prescrizione di farmaci per indicazioni o gruppi d'età non contenuti nelle indicazioni registrate. La promozione dell'uso al di fuori delle indicazioni terapeutiche supportate dall'evidenza clinica da parte delle aziende farmaceutiche punta a gonfiare le vendite, anche al di là di quanto è provatamente utile per il paziente.

L'insieme di questi criteri è stato giudicato per ogni singola azienda come rappresentato nella tabella sintetica seguente.

Tab. 4 – Attenzione alla sicurezza dei farmaci

Azienda (nome sezione farmaceutica)	Abbott Laboratories	Almirall Prodesfarma	AstraZeneca	Boehringer Ingelheim	Bristol-Myers Squibb	GlaxoSmithKline	Johnson & Johnson (Janssen)	Lilly (Eli)	Menarini	Merck Sharp Dohme	Novartis	Pfizer	Roche	Sanofi-Aventis	Schering	Wyeth
SICUREZZA	C	A	C	C	C	C	C	C	A	C	B	C	A	B	A	C

A= risponde alla maggior parte dei requisiti; B= risponde parzialmente ai requisiti; C= non risponde ai requisiti; n.c.= dati insufficienti per dare un giudizio.

Dall'inchiesta risultano problemi nella produzione: frequenti negligenze riguardano l'insufficienza dei controlli di qualità, che possono portare a contaminazioni potenzialmente pericolose. Dieci delle aziende studiate hanno ricevuto ammonimenti ufficiali dalla FDA a questo riguardo. Oltre all'attività di monitoraggio delle imprese dovrebbero essere le autorità di controllo a garantire la sicurezza attraverso la farmacovigilanza, ma la loro autorità su questo versante sembra essere insufficiente. Analizzando l'attività dell'EMA non abbiamo riscontrato nessuna forma di controllo sull'implementazione dell'attività di farmacovigilanza prevista dalle direttive europee. Inoltre la banca dati Eurovigilance, che raccoglie le segnalazioni di effetti indesiderati, non è accessibile al pubblico, denotando una preoccupante mancanza di trasparenza.

A proposito di sicurezza dei farmaci, abbiamo verificato anche che spesso vige il silenzio sui risultati negativi emersi dalle sperimentazioni. La GlaxoSmithKline (giudizio C in tabella) è stata accusata di avere cercato di nascondere risultati degli studi che mostravano che un antidepressivo, la *paroxetine*, poteva essere pericoloso per bambini e adolescenti (aumentava il tasso di suicidi). Le aziende non hanno l'obbligo legale di far conoscere tutti i risultati degli studi su un farmaco; in seguito alle critiche, però, alcune si sono impegnate a farlo in futuro. Tra queste, la GlaxoSmithKline. Bisognerebbe prescriverlo per legge.

Molte delle aziende incluse in questa inchiesta hanno ricevuto ammonimenti ufficiali sulla sicurezza dei farmaci tra il 2000 e il 2005. Alcuni prodotti sono stati ritirati dal mercato a causa del rapporto vantaggi/svantaggi, risultato sfavorevole per i gravi effetti indesiderati manifestatisi dopo la diffusione: un caso eclatante è stato quello del ritiro del *rofecoxib* (Vioxx della Merck e altri) e del *valdecoxib* (Bextra della Pfizer), antinfiammatori di nuova generazione³. La Pfizer (giudizio C in tabella) è stata l'azienda più interessata da ritiri di medicinali già a disposizione dei malati: ben otto farmaci (non tutti venduti in Italia). Non mancano i medicinali considerati troppo rischiosi che restano sul mercato (un esempio è il Roaccutane, un farmaco Roche contro l'acne che, se assunto durante la gravidanza, può provocare danni gravissimi al feto). Anche nel caso di allarmi per la sicurezza, la FDA è più attiva dell'EMA: nel 2004, l'EMA ha diffuso soltanto 5 allarmi riguardanti la sicurezza d'impiego dei farmaci (la FDA 107); nel 2005 l'EMA non ne ha diffuso nessuno e in generale tende a reagire lentamente.

L'*off-label use* può avere un impatto negativo sulla sicurezza. Secondo un articolo della rivista *Prescrire*, in Francia nel 2004 nell'illustrare i nuovi farmaci ai medici le indicazioni presentate non corrispondevano a quelle ufficiali nel 35% dei casi: gli informatori scientifici (dipendenti delle aziende che descrivono i nuovi farmaci ai medici), tendevano sempre ad allargarle, arrivando a inventare indicazioni totalmente differenti (9% dei casi). Dal punto di vista ufficiale, però, non emerge quasi nulla: la FDA riporta l'esiguo numero di 4 casi di infrazioni accertate (riguardanti Lilly, Janssen, Novartis e Pfizer); l'EMA addirittura nessuno.

³ I farmaci cosiddetti "Coxib": Vioxx e Bextra sono stati ritirati dalle case produttrici in Italia nel 2003, a tre anni dalla loro introduzione, in seguito alle segna-

zioni di effetti indesiderati a carico di cuore e sistema cardiovascolare.

Ricerca e Sviluppo

Le aziende farmaceutiche investono molto in Ricerca e Sviluppo (R&S) per scoprire nuovi farmaci. Si stima che occorrono anche dieci anni e centinaia di milioni di dollari per sviluppare un nuovo farmaco (anche se le stime sono molto variabili) e i *clinical trials*, studi controllati che coinvolgono persone su cui sono testate nuove terapie o trattamenti medici, impegnano la maggior parte di questo tempo e di questi soldi. Ogni sperimentazione deve essere preceduta dall'elaborazione di un protocollo descrittivo, soggetto ad approvazione da parte di un comitato etico indipendente.

Le fasi della R&S si possono elencare in ordine cronologico anche se a volte si sovrappongono:

- identificazione (*lead identification*): comprende la scoperta e la selezione di una nuova sostanza chimica con gli effetti terapeutici desiderati;
- ottimizzazione (*lead optimization*): consiste nel completare il profilo farmacologico e valutare la fattibilità dell'elaborazione di una sostanza adatta alla fase pre-clinica;
- studi pre-clinici e non-clinici: si analizza il prodotto dal punto di vista farmacologico, chimico e tossicologico su cellule umane, tessuti e cavie animali. Non tutti i test sugli animali finiscono prima dei test sugli esseri umani; sono, infatti, previsti test a lungo termine sugli animali per valutare gli effetti cancerogeni di nuovi farmaci. Ci sono inoltre test non clinici sulla sicurezza (*bench testing*);
- test clinici fase 1 (*First Time In Man*): sono prove su un piccolo numero (decine) di volontari spesso sani. Gli obiettivi sono valutare la sicurezza del farmaco, determinarne i dosaggi e identificare gli effetti collaterali;
- test clinici fase 2 (*Proof of Concept*): sono condotti su un gruppo di pazienti più grande (centinaia) e servono per ottenere evidenze riguardo l'efficacia e la sicurezza del farmaco. Solitamente sono svolti in ospedale;
- test clinici fase 3: il trattamento è somministrato a un grande gruppo di pazienti (migliaia), per confermare l'efficacia, monitorare gli effetti collaterali, comparare con i placebo, ottenere informazioni per le condizioni di uso sicuro. I farmaci per il cancro sono normalmente testati contro trattamenti già esistenti, anziché contro placebo. Questi test sono alla base dell'autorizzazione al commercio;
- registrazione: la richiesta viene sottoposta all'autorità governativa competente per l'autorizzazione alla commercializzazione (in Italia il Ministero della Salute, attraverso l'AIFA). Il nuovo farmaco ottiene l'approvazione se si dimostra più efficace di un placebo, solitamente in almeno due studi controllati;
- test clinici fase 4: sono condotti dopo che i farmaci sono stati introdotti sul mercato, per confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine, ma non sono obbligatori.

Gli standard per gli studi clinici, fissati in varie linee guida di *Good Clinical Practice* (GCP), servono sia per garantire l'attendibilità dei risultati, sia per proteggere i partecipanti che si sottopongono a rischi senza trarne vantaggi certi. Il principio di fondo è che tutti i partecipanti devono ricevere un'informazione completa e corretta, che includa in particolare i rischi collegati allo studio (consenso informato). Inoltre, in linea di principio, ogni studio clinico deve essere valutato e autorizzato da un comitato etico indipendente, ma non c'è un ente di controllo che a sua volta vigili sul comportamento dei comitati etici, quindi non è agevole capire se funzionano bene o meno. Anche l'autorizzazione del Ministero della Salute spesso si riduce a una semplice formalità. Del resto anche la più stretta osservanza delle regole non garantisce l'assenza di problemi.

Per avere indicazioni serie sui reali vantaggi legati a un nuovo medicinale, bisognerebbe che gli studi clinici lo confrontassero, per efficacia e sicurezza, al miglior farmaco già esistente e non a un placebo come previsto attualmente. Nei casi in cui le aziende confrontano il nuovo prodotto con un altro farmaco possono non scegliere il migliore disponibile oppure utilizzare il migliore, ma a dosi diverse da quelle raccomandate, per renderlo meno efficace. Questo può portare alla falsa impressione che il nuovo farmaco sia più efficace o che comporti minori effetti indesiderati.

Anche la scelta del campione di persone che partecipano alla sperimentazione può determinare comportamenti poco etici. L'ideale sarebbe la scelta di un gruppo che rappresenti chi lo dovrà utilizzare successivamente. Le aziende possono però scegliere volontari in particolare forma fisica o molto giovani, in modo da riscontrare meno effetti indesiderati: in questo modo il farmaco apparirà più sicuro, ma potrebbero registrarsi problemi con l'uso generalizzato. Una pratica diffusa è anche la moltiplicazione dei test: bastando due studi con risultato positivo per ottenere l'autorizzazione al commercio, si possono condurre più test, evitando di comunicare quelli che non hanno dato i risultati desiderati. Questi sono alcuni esempi dei sistemi che permettono di dare un'immeritata impressione favorevole quanto a efficacia e sicurezza dei farmaci che si vogliono lanciare sul mercato.

Per valutare la responsabilità delle imprese in quest'area abbiamo usato diversi criteri lungo le fasi della sperimentazione clinica. Per quanto riguarda i test sugli animali abbiamo valutato la qualità delle politiche e la trasparenza. Nonostante i test sugli animali non possano essere aboliti a causa dei vincoli di legge, le imprese possono mostrare buone pratiche nell'adottare un approccio di minimizzazione dell'uso di cavie di laboratorio. L'impegno pratico consiste nel ridurre il numero di cavie per ogni esperimento, fare esperimenti che minimizzino il maltrattamento, quando possibile sostituire il test su animali con altri metodi (tessuti umani o modelli informatici). Anche l'adesione all'AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) è stata tenuta in considerazione come criterio di valutazione.

Rispetto ai test clinici sulle persone abbiamo valutato l'adesione a codici di condotta ampiamente diffusi, l'*outsourcing* nei paesi in via di sviluppo (PVS) e

le controversie. Il principale riferimento per la buona condotta dei test clinici sono le linee guida per le GCP elaborate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1995 con l'intento di definire standard volontari complementari a quelli obbligatori per legge. La *World Medical Association Declaration* di Helsinki, elaborata nel 1964 e aggiornata nel 2002, è il punto di riferimento, a livello di standard aziendali, per l'etica nella ricerca biomedica. Questa dichiarazione è quella di maggior valore sulle GCP, gli standard sono fissati con la collaborazione di vari *stakeholder* di diversi paesi, anche quelli in via di sviluppo. Tra gli standard elaborati dall'industria farmaceutica abbiamo valutato le GPC dell'*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (1996)⁴ e dell'*Executive Committee of Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) del 2002. A proposito dell'incompletezza delle pubblicazioni di studi clinici (*clinical bias*) abbiamo valutato l'impegno delle aziende a diffondere i risultati attraverso registri e database di test clinici e il richiamo all'*International Clinical Trials Registry platform* dell'OMS. Anche la pubblicazione dei test clinici fase 4 nei registri pubblici è un parametro di riferimento in quanto cruciale per sicurezza, efficacia e uso ottimale dei farmaci.

Si stima che attualmente il 40% dei test clinici sia condotto nei PVS. Le aziende in questo modo riescono a beneficiare di riduzioni dei costi tra il 50% e il 90%, ma ci sono preoccupazioni sull'etica di queste operazioni riguardo il consenso informato, la qualità dei comitati etici e la delega delle ricerche a organizzazioni esterne che rende difficile l'identificazione delle responsabilità. Per questo abbiamo valutato positivamente la presenza di politiche e impegni aziendali su questo versante. Infine abbiamo verificato se le aziende fossero coinvolte in controversie sulla condotta non etica dei *clinical trials* a livello mondiale, in quanto molte delle controversie riguardano i PVS.

La valutazione di tutti questi parametri è presentata nella seguente tabella di sintesi.

Tab. 5 – Ricerca farmaceutica

Azienda (nome sezione farmaceutica)	Abbott Laboratories	Almirall Prodesfarma	AstraZeneca	Boehringer Ingelheim	Bristol-Myers Squibb	GlaxoSmithKline	Johnson & Johnson (Janssen)	Lilly (Eli)	Menarini	Merck Sharp Dohme	Novartis	Pfizer	Roche	Sanofi-Aventis	Schering	Wyeth
R&S	A	C	A	C	B	A	B	B	B	A	B	B	A	B	B	B

A= risponde alla maggior parte dei requisiti; B= risponde parzialmente ai requisiti; C= non risponde ai requisiti; n.c.= dati insufficienti per dare un giudizio.

⁴ Adottato dalle autorità di regolamentazione in Europa, Stati Uniti e Giappone.

I principali problemi legati a studi clinici svolti o divulgati in maniera poco corretta sono connessi a un'insufficiente qualità degli studi e alla mancanza di trasparenza dei risultati, tra cui distorsioni al momento della divulgazione, per cui si rendono pubblici solo i risultati che confermano le tesi delle aziende. Abbot, AZ, GSK, MSD, Novartis e Roche adottano gli standard più appropriati per i *clinical trials*. Quasi tutte le aziende indagate sono impegnate per la pubblicazione dei risultati in registri e database pubblici, ma non distinguono ai fini della pubblicazione tra fase 3 e 4. Le uniche imprese tra quelle indagate che non inseriscono i risultati dei *clinical trials* nei registri pubblici sono Aldmirall Pharma e Menarini, probabilmente anche a causa delle minori dimensioni aziendali rispetto al resto del campione.

La condotta nei PVS di GSK e Pfizer è la migliore in quanto dichiarano di adottare gli stessi criteri etici previsti per i paesi industrializzati, mentre Sanofi-Aventis dichiara di non condurre test di vaccini in paesi sprovvisti del comitato etico.

Solo una delle imprese indagate, AstraZeneca, dichiara target di riduzione dell'uso di cavie animali, anche se non in termini numerici, ma solo di "progressi positivi". Quasi tutte le imprese adottano la AAALAC, tranne Boehringer Ingelheim, Menarini e Schering. Su questo argomento domina, comunque, la mancanza di trasparenza.

Marketing

Dopo l'identificazione del componente di base, le aziende ottengono il brevetto per l'uso del nuovo farmaco. Il brevetto garantisce il diritto esclusivo alla vendita del farmaco per un determinato periodo, normalmente vent'anni. Dopo aver ottenuto il brevetto, il farmaco deve essere ulteriormente sviluppato, testato e sottoposto ad approvazione. Quindi quando il farmaco viene immesso sul mercato all'azienda restano meno di vent'anni di diritti esclusivi di vendita, attualmente circa quattordici anni. Le aziende approfittano di questo lasso di tempo per applicare prezzi elevati in modo da coprire gli investimenti in Ricerca e Sviluppo e ottenere elevati profitti. I costi di produzione non sono generalmente resi pubblici, ma si stima che incidano per il 5% sul prezzo di vendita.

Quando il brevetto scade altre aziende possono produrre legalmente il farmaco come generico⁵. Vista la possibilità di accedere ai dati sul farmaco, i produttori di generici non fanno grandi investimenti in Ricerca e Sviluppo e questo dovrebbe determinare un'ampia caduta dei prezzi. Mentre negli Stati Uniti si osserva una buona concorrenza dopo la scadenza del brevetto, in Europa si osserva una lenta introduzione di generici e a prezzi elevati.

Un farmaco di successo può generare enormi ricavi per l'azienda. Alcuni farmaci, i cosiddetti *blockbuster*, hanno vendite che superano il miliardo di dollari annuo. Per questo quando il farmaco arriva sul mercato le aziende far-

⁵ Farmaco che al posto del nome commerciale ha il nome del principio attivo seguito dal nome dell'azienda

farmaceutica che lo produce.

maceutiche investono molto in marketing e vendite, per massimizzare l'uso del farmaco, in modo da ottenere i massimi ricavi e profitti. Si fa notare spesso che la competizione tra imprese si basa più su metodi di marketing innovativi che sulla qualità dei prodotti (UK House of Commons, 2005).

In Europa i farmaci soggetti a prescrizione non possono essere pubblicizzati al pubblico, ma solo promossi agli operatori sanitari secondo modalità prestabilite. Ma queste regole non sono né abbastanza severe né abbastanza rispettate.

I produttori inviano direttamente gli informatori scientifici del farmaco presso i medici, dove l'attività promozionale è regolamentata, almeno in una certa misura. In teoria gli informatori scientifici sono tenuti a dare ai medici informazioni obiettive e a non offrire loro regali o altri vantaggi, se non entro un valore limitato. Anche l'ospitalità offerta in occasione di manifestazioni scientifiche (congressi, per esempio) non deve essere sproporzionata.

La pubblicità direttamente rivolta al pubblico è limitata al settore dei farmaci da banco e vietata per i medicinali che devono essere venduti con ricetta medica. Ma anche questa norma è facilmente aggirata. In Europa le campagne di informazione su alcune malattie, sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche, spesso mirano ad aumentare la quota di mercato di determinati farmaci, anziché all'educazione generale. Un'altra strategia per aumentare le vendite è la sensibilizzazione dell'opinione pubblica attraverso il sostegno ad associazioni di malati bisognose di fondi, per ottenere un sostegno accreditato del proprio farmaco. Spesso questi comportamenti sono difficili da individuare, perché non sempre le associazioni rendono pubbliche le proprie fonti di finanziamento (soprattutto nei PVS le organizzazioni di malati sono fortemente dipendenti dalle donazioni dell'industria farmaceutica). Infine, si susseguono articoli che sulla stampa esaltano le varie novità farmaceutiche (spesso denunciate sulle pagine di Altroconsumo o del suo supplemento Salustest).

I parametri dell'etica nel marketing dell'industria farmaceutica adottati in questa ricerca sono i codici di condotta⁶ e le politiche e le pratiche sulle questioni controverse.

⁶ Ethical criteria for medicinal drug promotion - OMS: *è il più stringente per i riferimenti etici nelle pratiche di promozione dei farmaci, ma la sua adozione non è ancora generalizzata nell'industria farmaceutica.*

Code of pharmaceutical marketing practices - IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations): *stabilisce standard minori rimandando alle legislazioni nazionali, un aspetto che va a discapito dei PVS dove le normative sono più carenti.*

Code of Practice on the Promotion of Medicines e Guidelines for Internet Web Sites - EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations): *il codice si basa su quello precedente, ma è più stringente su alcuni punti. Le linee guida danno indicazioni per la diffusione di informazioni sui farmaci nei siti Internet.*

Code on Interaction with Healthcare Professionals - PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America).

Guidelines on Gifts to Physicians from Industry - AMA (American Medical Association).

Guidelines for Commercial Support of Continuing Medical Education - ACCME (Accreditation Council for Continuing Medical Education - USA).

Compliance Program Guidance for Pharmaceutical Manufacturers of the Health and Human Services Office of Inspector General.

Codici nazionali (in Italia nel 2004 Federfarma ha emanato il codice di condotta sul marketing).

Disease Awareness Campaigns Guidelines - MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency): *non si aggiunge alla legislazione europea sulla promozione diretta al pubblico, ma aiuta a distinguere tra educazione generale su tematiche sanitarie e promozione. Su questo argomento servirebbero regole più stringenti e sistemi di monitoraggio.*

Tab. 6 – Marketing

Azienda (nome sezione farmaceutica)	Abbott Laboratories	Almirall Prodesfarma	AstraZeneca	Boehringer Ingelheim	Bristols-Myers Squibb	GlaxoSmithKline	Johnson & Johnson (Janssen)	Lilly (Eli)	Menarini	Merck Sharp Dohme	Novartis	Pfizer	Roche	Sanofi-Aventis	Schering	Wyeth
MARKETING	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	B	C

A= risponde alla maggior parte dei requisiti; B= risponde parzialmente ai requisiti; C= non risponde ai requisiti;
n.c.= dati insufficienti per dare un giudizio.

Nessuna azienda risponde alla maggior parte dei nostri requisiti per quanto riguarda il marketing: nessun giudizio A in tabella. I problemi sono molti, limitiamoci a passare in rassegna i principali.

- *Informatori scientifici.* Le informazioni offerte ai medici non sono sempre corrette né obiettive. Nonostante i codici di condotta, a cui gli informatori dovrebbero attenersi, non sembra che questi siano particolarmente rispettati. Per esempio la Merck Sharp Dohme indica esplicitamente la proibizione di promuovere l'uso dei farmaci al di fuori delle indicazioni. Ma le aziende che comunicano le infrazioni e le conseguenti sanzioni sono un'eccezione. I periodici scandali indicano comunque che l'autoregolamentazione delle aziende non basta.
- *Regali e altri vantaggi.* Sono molte le aziende in vario modo implicate in scandali legati alla corruzione, per esempio regali di valore o ingenti somme di denaro versate a medici perché prescrivano i farmaci di una certa marca (tra gli episodi più recenti in Italia il caso della GlaxoSmithKline, arrivato in tribunale). I codici di condotta delle aziende contengono talvolta delle direttive in merito a regali e ospitalità per eventi scientifici (congressi o corsi di formazione), ma non è sempre così e spesso i codici sono vaghi: Janssen (C in tabella) fa addirittura riferimento a un non meglio precisato "buon senso". Solo Lilly e Novartis fanno riferimento a campioni di medicinali lasciati in omaggio. Spesso le spese amministrative e di marketing sono accorpate in un'unica voce, il che non aiuta certo la trasparenza.
- *Concorrenza sleale.* Anche nel campo della concorrenza le aziende farmaceutiche si sono rese protagoniste di comportamenti scorretti: formazione di cartelli e altri tipi di intese volte a tenere alti i prezzi. Alcune aziende hanno steso codici di comportamento in cui si impegnano a non violare le regole di libera concorrenza. Ma anche tra queste, alcune sono state coinvolte in controversie per comportamenti non concorrenziali: è il caso per esempio di Bristols-Myers Squibb e GlaxoSmithKline.

Trasparenza

Abbiamo valutato la trasparenza delle aziende a livello generale (politiche e pratiche di CSR esplicitate) e rispetto alla collaborazione per questa inchiesta. Le pubblicazioni spontanee sono valutate in termini di *report* CSR redatti secondo le linee guida Global Reporting Iniziative (GRI) e di presenza di specifiche sezioni CSR sui siti web.

Tab.7 – Trasparenza e collaborazione all’inchiesta

Azienda (nome sezione farmaceutica)	Abbott Laboratories	Almirall Prodesfarma	AstraZeneca	Boehringer Ingelheim	Bristol-Myers Squibb	GlaxoSmithKline	Johnson & Johnson (Janssen)	Lilly (Eli)	Menarini	Merck Sharp Dohme	Novartis	Pfizer	Roche	Sanofi-Aventis	Schering	Wyeth
TRASPARENZA	B	C	B	B	B	A	C	A	C	B	B	C	B	B	C	C

A= risponde alla maggior parte dei requisiti; B= risponde parzialmente ai requisiti; C= non risponde ai requisiti;
n.c.= dati insufficienti per dare un giudizio.

In generale, GlaxoSmithKline, Lilly (A in tabella) e, in misura minore, AstraZeneca si segnalano per la loro collaborazione e per le loro pubblicazioni spontanee. Ma la maggior parte delle aziende preferisce parlare dei buoni principi, piuttosto che delle cattive pratiche.

Conclusioni

In generale sembra, paradossalmente, esserci una forte correlazione tra l'esistenza di politiche riguardanti la responsabilità sociale dell'impresa e le controversie in cui un'azienda è stata coinvolta. In realtà il fenomeno si spiega con il fatto che l'adozione di politiche corrette e codici di comportamento è spesso una reazione alle controversie in cui l'azienda è stata coinvolta. Ci sono comunque anche esempi di aziende con alcune politiche CSR forti e per le quali abbiamo trovato poche controversie.

Di fronte alla pubblicità negativa che deriva dalle controversie le aziende migliorano spesso le proprie politiche: resta comunque il problema del *gap* considerevole tra politiche e la loro messa in pratica.

Per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci la maggior parte delle imprese indagate ha mostrato problemi. Situazione aggravata dalle lacune nell'attività dell'EMA per quanto riguarda il monitoraggio delle buone pratiche, la protezione del pubblico da farmaci insicuri e le misure contro la promozione illegale dell'*off-label use*.

Rispetto all'innovazione risulta che l'industria farmaceutica continua a puntare sui farmaci *blockbuster*. Inoltre nonostante siano stati approvati nuovi farmaci nel periodo considerato (2000-2005), le imprese continuano a investire fortemente in R&S per medicinali *me-too* con valore aggiunto basso se non nullo. Anche le strategie di *evergreening* per finalità puramente commerciali sono comunemente diffuse.

Serie preoccupazioni persistono sulla qualità dei test clinici: si sospetta che a volte siano progettati in modo da ottenere i risultati desiderati, o peggio per scopi di puro marketing, anziché per il progresso nelle cure mediche.

L'autoregolamentazione delle industrie in tema di marketing è debole e varia a livello nazionale, infatti l'implementazione della normativa europea non va di pari passo in tutti i paesi e i codici IFPMA e EFPIA, virtualmente osservati da tutte le imprese in Europa, demandano spesso ai regolamenti delle associazioni nazionali, anch'esse poco omogenee. Inoltre quando un'azienda è riconosciuta colpevole di una violazione dei codici industriali è tenuta a interromperla, ma non incorre in sanzioni. Alcune grandi aziende farmaceutiche non hanno politiche specifiche per le pratiche di marketing o non le rendono pubbliche e le pratiche di marketing irresponsabile continuano a essere ampiamente diffuse. La generale inefficacia dell'autoregolamentazione sul marketing farmaceutico è allarmante.

Passando alle conclusioni sulle aziende indagate, dalla classifica generale⁷ risulta che nessuna applica le migliori pratiche: nessun giudizio A è stato assegnato a livello globale.

L'impresa con il punteggio più alto è Roche, che si è mostrata particolarmente impegnata sulla sicurezza dei farmaci, sui *clinical trials* e sulla politica ambientale, anche se la sua posizione di leader non si traduce comunque in pratiche di responsabilità sociale eccellenti. Le altre imprese con un buon posizionamento sono Schering e GSK. Quest'ultima, insieme a Roche, è frequentemente elencata tra le società le cui azioni sono contenute nei fondi di investimento socialmente responsabili.

Per la sicurezza dei farmaci le migliori imprese sono Roche, Schering, Almirall Prodesfarma e Menarini, mentre nell'innovazione è solo Johnson&Johnson a ottenere il giudizio migliore. Roche, Abbot, Menarini, MSD e Lilly sono leader nella valutazione rispetto ai *clinical trials*, mentre AZ si mostra la migliore riguardo ai test sugli animali.

Nel marketing solo tre aziende salvano la reputazione: Schering, Novartis e Boehringer Ingelheim.

La trasparenza è un soggetto di difficile valutazione: molte aziende producono report sulle questioni legate alla CSR, che non implicano però pratiche sempre adeguate. I migliori giudizi sono stati ottenuti da GSK, Roche, BMS, Lilly, MSD e Novartis.

⁷ Comprende anche le questioni legate ai PVS come l'accesso ai farmaci e i progetti di R&S per malattie

trascurate e AIDS, oltre agli standard sociali e ambientali nella filiera produttiva.

Riferimenti bibliografici

- Abramson, 2005, *Overdosed America: The Broken Promise Of American Medicine*, New York HarperCollings.
- Angell, 2005/2004, *The Truth About the Drug Companies: How They Deceive Us and What to Do About It*, Random House, New York.
- Goozner, 2004, *The \$800 Million Pill: The Truth behind the Cost of New Drugs*, University of California Press.
- Hawthorne, 2005, *Inside the FDA: The Business and Politics Behind the Drugs We Take and the Food We Eat*, Wiley Publishers.
- Healy, 2004, *Let them eat Prozac. The Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*, New York University Press, New York.
- Kassirer, 2005, *On The Take: How Medicine's Complicity With Big Business Can Endanger Your Health*, Oxford University Press, Oxford.
- Medawar, Hardon, 2004, *Medicines out of Control? - Antidepressants and the Conspiracy of Goodwill*, Aksant Academic Publishers.
- Moynihan, Cassels, 2004, *Selling Sickness. How drug companies are turning us all into patients*, Allen & Unwin, Crows Nest/Australia.

Reports

- Business for Social Responsibility & AccountAbility, 2004, *Business & Economic Development. Pharmaceutical Sector Report*.
- CoreRatings, May 2003, *Philanthropy or Good Business? Emerging market issues for the global pharmaceutical industry*.
- IMS Health, 2005, *Challenges and opportunities for the pharmaceutical industry to 2009*.
- IMS Health Den Haag, 2004, *Farmaceutische Almanak Nederland*.
- Henderson Global Investors, September 2003, *Fulfilling its Potential. Sustainability, Responsibility and Ethics in the Pharmaceutical Industry. An Agenda for change*.
- UK House of Commons, 5 April 2005, *The influence of the pharmaceutical industry*.
- London School of Economics & Wellcome Trust, September 2005, *The New Landscape of Neglected Disease Drug Development*.
- Médecins Sans Frontières, May 2003, *Drug patents under the spotlight. Sharing practical knowledge about pharmaceutical patents*.
- Oekom Research, February 2005, *Corporate responsibility industry report. Pharmaceuticals & Biotechnology*.
- Oxfam, vso & Save the Children, 2002, *Beyond Philanthropy: the pharmaceutical industry, corporate social responsibility and the developing world*.
- Oxfam Briefing Note, June 2004, *Undermining access to medicines: comparison of five US FTA's, A technical note*.
- Pharmaceutical Shareowners, Group, September 2004, *The Public Health Crisis in Emerging Markets. An Institutional Investor Perspective on the implications for the Pharmaceutical Industry*.
- UK Government policy paper, March 2005, *Increasing people's access to essential medicines in developing countries: a framework for good practice in the pharmaceutical industry*.
- W. Bannenberg, report for the Ministry of Foreign Affairs, the Netherlands, 7 February 2005, *Trade, Health, Medicines and AIDS: TRIPS to development?*
- Wemos, May 2005, *Contradictions in Corporate Social Responsibility. The pharmaceutical industry and medicines for the poor*.