

Risposta della Rete Sostenibilità e Salute a osservazioni sul Sistema Nazionale Linee Guida

Il Dr. Iannone, Direttore del CNEC (Centro Nazionale Eccellenza Clinica), deputato alla gestione e supervisione del SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida), ha eccepito http://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=64199 al comunicato della RSS (Rete Sostenibilità e Salute) [articolo della Rete Sostenibilità e Salute](#) e alle osservazioni sul SNLG contenute nel suo [allegato](#). Iannone sostiene che gran parte dei correttivi proposti per il SNLG sono già operativi, come un'attenta analisi dei contenuti del portale può evidenziare.

È vero che l'ultima importante richiesta della RSS («le bozze di LG andrebbero aperte a contributi/commenti pubblici prima di adozioni formali (come fanno NICE nel Regno Unito, USPSTF negli USA, ecc.), che le arricchiscano e ne favoriscano la condivisione») è lodevolmente prevista nel nuovo Manuale metodologico di riferimento del SNLG, disponibile nel portale. La RSS se ne rallegra, dopo essersi battuta per questo esito in occasione dell'approvazione della Legge 24/2017 sulla Responsabilità professionale, con un impegno che si era tradotto nell'approvazione di un Ordine del Giorno (G5.100, a firma Gaetti, Taverna, Cuomo) che impegnava «il Governo a valutare la possibilità di coinvolgere, per la definizione delle linee guida, anche gruppi di lavoro multidisciplinari composti da esperti in relazione alle tematiche affrontate ed **integrare le bozze di linee guida indicate da SNLG con i contributi e commenti pubblici da parte della comunità scientifica** e da gruppi di lavoro multidisciplinari composti da esperti in relazione alle tematiche affrontate».

Iannone non rileva nella sua risposta un altro passaggio del documento della RSS che vorremmo invece tornare a ricordare, per inquadrare meglio le nostre preoccupazioni: «Una prima versione del Ddl [ndr: quella originaria presentata dall'On. Gelli e approvata dalla Commissione Affari Sociali della Camera], è stata poi per fortuna almeno in parte emendata [ndr: anche grazie al parziale recepimento di emendamenti, per cui la RSS si è battuta con forza, da parte della Commissione Sanità del Senato e dell'On. Bianco, relatore del DdL in Commissione]». La proposta originaria dell'On. Gelli, infatti, delegava addirittura alle sole Società Scientifiche (escludendo tutti gli altri attori!) la titolarità per legge di stabilire ciò cui tutti i sanitari italiani si dovrebbero attenere per non rischiare.

Non possiamo, invece, accettare che Iannone, attribuisca alla RSS una richiesta mai formulata: «(Iannone:) Quanto alla richiesta di esclusione delle Società Scientifiche italiane dalla possibilità di proporre LG per l'SNLG sono in disaccordo. Precludere alle Società Scientifiche la possibilità di una crescita metodologica e culturale nel campo della produzione delle LG non credo faccia bene né ad esse né al Paese». La RSS non ha mai avanzato una richiesta di esclusione delle Società scientifiche! E ciò anche per il motivo indicato da Iannone. Al contrario nell'[allegato](#) la Rete SS ha scritto: «riteniamo che le LG dovrebbero essere sviluppate da gruppi multidisciplinari di lavoro, coordinati da Pubbliche Istituzioni, che dovrebbero comprendere anche esponenti delle Società Scientifiche e degli Ordini, insieme a metodologi con esperienza di LG, esperti di valutazioni comparative di interventi sanitari, rappresentanze di assistiti, tutti tenuti a dichiarare le proprie relazioni finanziarie, inclusi dirigenti di sanità pubblica in grado di entrare nel merito di valutazioni di

efficacia e costo-efficacia, e responsabilità personale verso il datore pubblico di lavoro di esplicitarne l'impatto previsto sui costi del SS».

Dunque la nostra richiesta, avanzata anche nel dibattito che ha accompagnato la definizione della L. 24/2017, era: non tavoli separati, dove ciascuna Società scientifica (ancorché inserita nell'apposito elenco di cui al decreto del Ministro della Salute) predisponga proprie LG monodisciplinari, sottoponendole poi al CNEC, ma tavoli interdisciplinari e multiprofessionali da subito, coordinati dalla Sanità pubblica, in cui gli esponenti delle Società scientifiche si debbano confrontare dall'inizio con gli altri attori del Servizio Sanitario, come sopra identificati.

Va ribadito che preoccupazioni sui conflitti di interesse degli attori nella produzione di LG sono più che legittime. In particolare, una ricerca sui siti di 154 Società mediche registrate con la relativa Federazione (Fabbri A et al. BMJ Open 2016 <https://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e011124>) consente di ricavare questi sintetici risultati:

- 3 Società su 4 (o 4 su 5 tra quelle senza dati mancanti) presentavano indicatori di conflitto di interessi (sponsorizzazioni e/o simposi satellite nel programma dell'ultima Conferenza annuale, e/o logo di produttori di tecnologie sanitarie sulla homepage del sito).
- Solo il 4,6% aveva un codice etico per la gestione delle relazioni finanziarie con l'industria.
- Solo il 6,1% pubblicava un rapporto finanziario annuale.
- Il rischio relativo (corretto) delle Società con "codice etico che copriva le relazioni con l'industria" di avere sponsorizzazioni dell'industria farmaceutica/dei dispositivi sanitari nel programma dell'ultima Conferenza e di avere loghi dei produttori sui propri siti era significativamente maggiore rispetto a quello delle Società che non ce l'avevano.
- Società senza sponsor industriali e con indicatori di trasparenza: 0%.

Non sappiamo quali Società saranno incluse nell'elenco del Ministero della Salute che dà diritto a presentare LG. Le domande di ammissione al momento risulterebbero essere centinaia, a riprova del proliferare di nuove Società negli ultimi anni per scopi che poco hanno a che fare con la scienza (Vercellini P et al. BMJ Open 2016 <https://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e008370>). Società che spesso hanno dato luogo a comportamenti ai limiti del grottesco (rapide modifiche di statuti inadeguati, nascita di nuove associazioni, reclutamenti last-minute di nuovi iscritti con grandi offerte e super sconti... descritti anche su QS http://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=55284).

Da parte sua, il Manuale metodologico citato da Iannone non rassicura sulle *disclosure* dei soggetti coinvolti nella produzione e/o valutazione di LG, poiché i conflitti d'interesse da dichiarare risalgono solo ai 12 mesi precedenti la dichiarazione stessa: "(1. **Impiego e consulenza**) Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con interesse commerciale ... relativo alla LG in oggetto?". "(2. **Supporto alla ricerca**) Negli ultimi 12 mesi lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale ... relativo alla LG in oggetto?". "(3. **Investimenti**) Attualmente, ha investimenti del valore di €..... in un ente con interesse commerciale ... relativo alla tematica della presente LG?". Eccetera. In organizzazioni articolate, ancorché con sponsor industriali, non sembra difficile identificare qualche membro che rispetti i requisiti indicati. Senza contare che il requisito dei "12 mesi precedenti la dichiarazione" consente ampi margini per portare a *prescrizione* conflitti pregressi, anche consistenti. Per esempio, nei programmi del 23° (2017) e 24° (2018) Congresso della FISMAD (Federazione Italiana Società Malattie Apparato Digerente) non figurano sponsor, benché loghi di sponsor commerciali campeggino tuttora nelle Home Page di Società aderenti. In quello del 22° (2016) Congresso, invece, compare una strana anomalia: a differenza dei successivi, include un

indice (pag. 8-9) che indica "Sponsor, a pag. 148" (http://www.fismad.it/file/ProgrammaScientifico_FISMAD.pdf). Scorrendo le pagine, tuttavia, si salta da pag. 145 a 150, con un taglio (disattenzione?) delle pagine riferite agli Sponsor. Si può ipotizzare che operazioni analoghe siano in atto da parte di molte altre Società, per migliorare la propria presentabilità.

Un altro punto sollevato nel documento della RSS che merita un confronto con Iannone è l'impressione di un eccessivo affidamento su standard metodologici, che consideriamo garanzia insufficiente (specie se valutati "dall'esterno", senza lavorare in un tavolo congiunto con i proponenti delle LG), rispetto a valutazioni di merito. Abbiamo infatti scritto: «gli interessi degli specialisti di una disciplina portano oggettivamente a forte enfasi sulle proprie prestazioni, per come essi sono pagati e incentivati sul lavoro e in libera professione, per carriera, potere, prestigio... Questi elementi strutturali possono operare anche dove appaiano formalmente rispettati (gran parte de)i criteri della Checklist AGREE II per la "valutazione di qualità" delle LG, o degli standard del Guidelines International Network (G-I-N), ad es. quando le risorse di sponsor commerciali consentano di acquisire *sarti* di grande abilità...». Di proposito avevamo enfatizzato la necessità di includere nei tavoli anche "esperti di valutazioni comparative di interventi sanitari, ... inclusi dirigenti di sanità pubblica in grado di **entrare nel merito** di valutazioni di efficacia e costo-efficacia, e con responsabilità personale verso il datore pubblico di lavoro di esplicitarne l'impatto previsto sui costi del SSN".

Anche su questo un esempio tra i molti possibili renderà più chiara la nostra preoccupazione. Valutazioni internazionali di tecnologie sanitarie celebri anche per la "qualità metodologica" sono senza dubbio quelle del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) UK. Il Technology Appraisal (TA464: Bisphosphonates for treating osteoporosis. NICE, London, 2017) considera che i bisfosfonati orali acido alendronico, ibandronico e risedronato, efficaci nel ridurre il rischio di fratture da fragilità, siano costo-efficaci, dopo essere diventati equivalenti con relativa riduzione dei prezzi, per persone con rischio di frattura osteoporotica maggiore dell'1% nei successivi 10 anni (Incremental Cost-Effectiveness Ratio/ICER positivo in termini di QALY, cioè anni di vita in buona salute guadagnati, alla soglia di £20.000, cioè di ~€22.400/QALY). La conclusione, benché rispondente ai parametri metodologici stabiliti dal NICE, appare sbalorditiva e molto preoccupante per molti motivi.

1) Tutte o quasi le donne dai 50 anni in poi sarebbero candidate all'assunzione di bisfosfonati orali...

2) ... senza considerare che l'aspettativa di vita a 50 anni per una donna è di almeno altri 35 anni (in Italia, ma poco meno in UK), che il picco delle fratture d'anca/femore, le più temibili, si ha in età molto avanzata e che c'è una discussione aperta sulla durata accettabile di trattamento con bisfosfonati (secondo alcuni, salvo in soggetti ad alto rischio, dovrebbe limitarsi a 3-5 anni <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2674651?redirect=true>, <http://kooperberg.fhcrc.org/papers/2017drieling.pdf>, oltre i quali ci sarebbe un eccesso di eventi avversi). Se si "consumano" gli anni di terapia proposti per cinquantenni a basso rischio, cosa si farà quando avranno 70 anni e rischi maggiori?

3) Il NICE non incorpora nel modello utilizzato effetti avversi rari ma gravi, come l'osteonecrosi della mandibola, o le fratture atipiche del femore, che aumentano con la durata della terapia; né considera in analisi di sensibilità, in omaggio al principio di precauzione, effetti avversi non dimostrati ma neppure esclusi, come un maggior rischio di tumori esofagei o di fibrillazione atriale. L'inclusione di osteonecrosi e fratture atipiche già modificherebbe il bilancio complessivo rischi-benefici, specie con terapie di molti anni.

4) Non considera neppure le preferenze degli assistiti rispetto a terapie prolungate, di cui è percepita un'attesa di beneficio del tutto irrealistica <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291803803181>. Si è chiesto a un

campione rappresentativo di un migliaio di danesi adulti-anziani se avrebbero assunto per 3 anni un farmaco per ridurre il rischio di fratture d'anca, con pochi e lievi effetti collaterali. Per arrivare al 53% di soggetti disposti ad assumerlo, si doveva prospettare il beneficio di una posticipazione della frattura di almeno 4 anni; se fosse stata solo di 1 anno, i disponibili al farmaco sarebbero scesi al 40%; ma meno di 1 soggetto su 4 l'avrebbe assunto quando si prospettava una posticipazione di un mese (cioè più prossima alla posticipazione media effettiva).

5) Infine, l'opzione raccomandata dal NICE sembra assurda anche dal punto di vista della Società e da quello di un SSN che individuasse correttamente le priorità per ottimizzare il rendimento in salute delle risorse che il Paese assegna alla Sanità. Infatti, se la "torta" di risorse sanitarie messe a disposizione per i bisogni della comunità ha un perimetro fisso, come è certamente il caso del Fondo Sanitario Nazionale italiano, ma anche nel NHS UK, e una "porzione" si allarga troppo (rispetto ai benefici che procura), si devono ridurre le "porzioni" per tutti gli altri cittadini/assistiti. In economia sanitaria i decisori dovrebbero sempre tenere conto dei risultati *netti* di qualsiasi intervento allocativo. Ciò significa che, anche quando da un intervento sono attesi benefici a fronte di un investimento di risorse, a questi benefici vanno sottratti i *malefici* che la corrispondente riduzione di risorse genererà in altre parti del sistema. In assenza di una scelta razionale sul "dove" attingere le risorse assegnate a "nuovi" interventi, il rischio è che il taglio ricada alla cieca in aree già in sofferenza, compromettendo interventi che potrebbero avere un rendimento maggiore in termini di salute rispetto alle aree su cui si va a investire.

Un ulteriore problema nelle valutazioni di Health Technology Assessment è la pratica, dominante anche nel nostro SSN, di impiegare l'ICER (costo incrementale per QALY guadagnato) e di considerare una soglia di accettabilità (in Italia spesso € 50.000/QALY), sotto la quale un intervento è qualificato come costo-efficace e conveniente "da attivare". In Italia tale soglia fa riferimento a stime di costi "medi" sostenuti per guadagnare 1 QALY, ma con questa logica si continua a immettere ulteriori tecnologie, e la spesa sanitaria non può che aumentare. Se però il suo perimetro è bloccato, si verificherà quanto descritto nel paragrafo precedente. Inoltre, usare come soglia di accettabilità un costo *medio*/QALY viola uno dei fondamenti dell'economia sanitaria, il principio del costo-opportunità <https://www.bmj.com/content/325/7369/891>. Infatti, il confronto non si dovrebbe attuare con il costo *medio*/QALY, ma con gli interventi disponibili con i costi *minori*/QALY, cioè con le migliori alternative possibili. Nel caso esaminato, non c'è dubbio che vi siano molti interventi sanitari a maggior rendimento in salute per unità di costo rispetto alla terapia antifratturativa preventiva in soggetti con rischio a 10 anni dell'1%. Migliori alternative comprendono interventi con benefici anche specifici antifratture, come il counseling breve *evidence-based* + materiali di supporto per la cessazione dal fumo, o la prescrizione di attività fisica <https://www.nice.org.uk/advice/lgb10>.

In conclusione, oltre a valutazioni "metodologiche" dall'esterno, non si dovrebbero mai omettere valutazioni "di merito", né rinunciare al buon senso, come ci pare che purtroppo abbia fatto anche il NICE, nell'esempio richiamato. E a proposito dell'"entrar nel merito" delle LG e del loro impatto, è utile concludere citando le recenti accuse molto gravi alla revisione Cochrane sul vaccino anti-HPV (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub2/full>) incluse in un recente articolo (Jørgensen L et al. BMJ Evidence-Based Medicine 2018). Le accuse riguardano l'omissione di quasi metà degli RCT disponibili, l'uso di RCT con comparatori inaffidabili o surrogati compositi come esiti, un'incompleta revisione di effetti avversi gravi e sistemici, la non valutazione di segnali di sicurezza associati al vaccino, la possibile influenza di sponsor industriali e la mancanza di critica da parte di esperti *terzi* che presentavano conflitti d'interesse. In attesa di risposte da parte degli autori della revisione Cochrane, è bene mantenere un atteggiamento critico anche su revisioni apparentemente valide dal punto di vista metodologico, pubblicate da riviste prestigiose e con un consenso in apparenza generale, soprattutto quando sono in gioco grandi interessi economici.

Secondo la RSS, alle valutazioni metodologiche va affiancata una rigorosa e indipendente valutazione di merito che non coarti il dibattito scientifico. Questo si nutre del confronto con dubbi costruttivi (e documentati), che alimentino la costante ricerca di soluzioni più valide e migliori. Il dissenso scientifico va affrontato con gli strumenti della scienza, non con censure e anatemi.

La Rete Sostenibilità e Salute

Bologna, 18 Settembre 2018

Associazione Dedalo 97
Associazione Frantz Fanon
Associazione Medici per l'Ambiente – ISDE Italia
Associazione per la Decrescita
Fondazione per la Salutogenesi – ONLUS
Associazione Scientifica Andria
Centro Salute Internazionale-Università di Bologna
Giù le Mani dai Bambini ONLUS
Medicina Democratica ONLUS
Movimento per la Decrescita Felice
NoGrazie
Osservatorio Italiano sulla Salute Globale
Osservatorio e Metodi per la Salute, Università di Milano-Bicocca
People's Health Movement
Psichiatria Democratica
Rete Arte e Medicina
Rete Mediterranea per l'Umanizzazione della Medicina
Slow Food Italia
Slow Medicine
SIMP Società Italiana di Medicina Psicosomatica
Italia che cambia
Vivere sostenibile
Fondazione allineare sanità e salute
Sportello Ti Ascolto – Rete di Psicoterapia sociale
AsSIS – Associazione di studi e informazione sulla salute