

Scandalo Mediator

Mediator: farmaco killer finalmente a giudizio (prequel)

Primum non nocere, basilare precetto della medicina ippocratica, invita a riflettere sulla sicurezza dei farmaci, che deve avere la priorità sull'efficacia. Solo 50 anni ci separano da una tragedia occorsa per non averlo tenuto in giusta considerazione. Nel novembre del 1961, un medico tedesco, Widukind Lenz, portava al congresso di pediatria di Düsseldorf 46 casi di donne che avevano partorito bambini affetti da gravissime malformazioni, prima di allora pressoché ignote. Focomelia, dal greco "arto da foca", è il nome coniato per l'orrenda mutilazione che comporta mani e piedi attaccati al tronco come pinne. Si calcolò poi che avesse colpito circa 10.000 neonati nella sola Europa, senza contare le morti in utero. Tutto questo a causa di un farmaco, il talidomide, commercializzato dal 1958 in Germania come sedativo e anti nausea, acquistabile senza ricetta.

Cronologia minima della vicenda²

| | |
|---|---|
| 1976 Servier commercializza il Mediator® (benfluorex) come antidiabetico. | imputato, viene insignito della Legion d'onore da Nicolas Sarkozy. Quest'ultimo aveva lavorato per molti anni come consulente legale dell'azienda farmaceutica. |
| 1978 Mediator viene ritirato in Belgio per sospette lesioni cardiache. | |
| 1997 la rivista <i>Précrire</i> critica la reale utilità del farmaco e si interroga sui suoi rischi. | 2009 novembre, con notevole ritardo l'AFSSAPS ritira il Mediator, venduto in 7 milioni di pezzi, usato da 300mila pazienti, con 300 milioni di € di fatturato. |
| 1997 Mediator viene ritirato anche in Svizzera per sospette lesioni cardiache. | 2010 maggio Irene Franchon pubblica il libro <i>Mediator, 150 mg: quanti morti?</i> |
| 1999 in Normandia il primo caso descritto e accertato di lesioni valvolari cardiache, lo segnala una pneumologa di Brest, Irene Franchon. | 2010 novembre, la Cassa Nazionale Malattie conferma ufficialmente la cifra di 500 morti legati all'uso del Mediator. |
| 1999 ritiro di anoressizzanti, Isomeride e Ponderal, prodotti da Servier. | 2011 iniziano le battaglie giudiziarie. |
| 2000 si ha la conferma che i due anoressizzanti ritirati e Mediator possiedono un metabolita in comune che è all'origine dei danni valvolari cardiaci. | 2012-13 a Nanterre il primo processo a carico di Jacques Servier, patron dell'azienda omonima. |
| 2003-2004 Mediator viene ritirato in Spagna e in Italia (dove era commercializzato come Medixal®) per sospette lesioni valvolari cardiache. | 2013 inizia l'inchiesta sulle responsabilità dirette dell'ANSM (già AFSSAPS), Agenzia Nazionale Sicurezza Farmaci. |
| 2007 Irène Franchon, segnala nuovamente il problema all'Agenzia del Farmaco (dal 1998 AFSSAPS) che limita le indicazioni del Mediator e suggerisce una rivalutazione rischi/benefici. Il Mediator rimane comunque in commercio. | 2014 l'ANSM viene riconosciuta concausa dei ritardi nel ritiro del Mediator e corresponsabile nei riguardi delle vittime, che dovrà risarcire per il 30%. |
| 2009 luglio, Jacques Servier, oggi principale | 2016 esce il film <i>La fille de Brest</i> che narra tutta la vicenda (arriva in Italia con il titolo <i>150 milligrammi</i>). |
| | 2019 23 settembre, inizia il processo. |

Dopo questa tragica vicenda si sperava che fatti analoghi non potessero più accadere, soprattutto nel nuovo millennio e in un paese "civile", come la Francia. Purtroppo non è stato così. Un'altra vicenda che si è trascinata per molti anni alla fine è sfociata in un dramma con migliaia di vittime accertate a causa di un farmaco, il Mediator, troppo tardi ritirato dal commercio. Tutto questo con la connivenza di chi avrebbe dovuto vigilare, tutelando la sicurezza dei cittadini, ovvero il Ministero della Salute e l'Agenzia Nazionale del Farmaco. Il riquadro cronologico permette di inquadrare la vicenda e il conseguente processo aperto da poco a Parigi contro



la ditta farmaceutica Servier, produttrice del farmaco che ha causato la morte di 500 persone. Per una conoscenza completa dei fatti rimando all'articolo di Guido Giustetto "Benfluorex, una storia ignobile", Dialogo sui Farmaci 3/2011.

Il processo. A 10 anni dal ritiro dal commercio del Mediator, e dopo un anno di preparativi, si è aperto a Parigi il 23 settembre 2019 uno dei più grandi processi mai realizzati, definito *monstre* dal quotidiano *Libération*. I numeri che lo contraddistinguono sono di tutto rispetto: una dozzina di imputati con 376 avvocati in nome di 2684 vittime, un centinaio di testimoni, 4000 parti civili, cinque sale di udienza con TV a circuito chiuso, per 4 pomeriggi la settimana per un totale di 110 giorni di dibattito, fino all'aprile 2020. Gli imputati nella vicenda dovranno rispondere di frode aggravata, omicidio involontario e danni involontari.

Gli imputati. Jacques Servier, il principale responsabile, è deceduto nel 2014 a 92 anni. Dopo la prima causa legale intentata nel 2012, aveva indennizzato alcuni pazienti per un totale di 131 milioni di € e aveva iniziato a contattarne in tutto altri 3700 per proporre un'offerta di indennizzo. È difeso dall'avvocata Nathalie Carrère, sorella dello scrittore Emmanuel. Con questo processo si mette in gioco la sopravvivenza stessa della Servier e dei suoi 22mila dipendenti, in quanto se ci sarà un verdetto penale di colpevolezza i risarcimenti in sede civile potrebbero essere a nove zeri. Jean-Philippe Alexandre, non meno responsabile della vicenda, è un illustre farmacologo, già consigliere del ministro della sanità Simone Veil, valutatore presso l'Agenzia del Farmaco (poi AFSSAPS). Sembra che dal 1980 al 2000 nessun farmaco sia potuto entrare in commercio in Francia senza il suo imprimatur. Quando due anoressizzanti della Servier, Isomeride e Ponderal, furano ritirati per danni valvolari cardiaci e ipertensione polmonare, il Mediator rimase inaspettatamente sul mercato, nonostante le similitudini nella formula chimica dei tre farmaci (tutti e tre delle fenfluramine). Da allora Alexandre sarà un punto di riferimento della Servier, perché si era fieramente opposto a considerare il Mediator un anoressizzante; è un antidiabetico mal studiato, aveva sempre dichiarato. Nel 2000, dopo aver lasciato gli incarichi pubblici, diviene consulente della Servier. Accusato di scelta inopportuna, aveva dichiarato che le aziende hanno bisogno di gente che le aiuti a sviluppare farmaci utili per la salute pubblica. Secondo *Le Figaro*, le consulenze di Alexandre alla Servier si sarebbero verificate in maniera occulta anche durante la permanenza nell'AFSSAPS; alcuni documenti venuti in possesso del quotidiano rivelerebbero un compenso di un milione di franchi a trimestre.

L'Agenzia nazionale per la sicurezza dei farmaci (ANSM, già AFSSAPS), creata nel 2011 a seguito dei fatti, dopo un anno di indagini è stata riconosciuta correa per il 30%. Lo Stato dovrà dunque contribuire per quasi un terzo all'indennizzo delle vittime (vive o morte). Il diritto al risarcimento è stato riconosciuto ufficialmente dall'ONIAM (Office National D'Indemnisation Des Accidents Medicaux), organismo creato ad hoc nel 2002 per il riconoscimento degli aventi diritto a risarcimento per danni da farmaci.

Mediator: un lupo con sembianze di agnello

Il Mediator è un antidiabetico propagandato e venduto come *coupe faim* (taglia fame) per diabetici obesi. In 33 anni è stato usato da cinque milioni di francesi, e molto più tardi è stato messo in relazione a gravi danni alle valvole cardiache e ipertensione polmonare, malattia che conduce a morte in breve tempo. La denominazione internazionale (DCI) del principio attivo, benfluorex, contiene infatti la sequenza orex che per l'OMS indica i farmaci anoressizzanti. Due metaboliti del Mediator sono del tutto simili alla fenfluramina e all'isomeride, le anfetamine della Servier ritirate dal commercio per gli stessi effetti avversi negli anni '90. È per merito di un medico, Irène Franchon, che la vicenda subisce una svolta. La pneumologa di Brest mette in relazione l'impiego del farmaco con i gravi danni cardiaci e polmonari. Le vittime riconosciute a tutt'oggi sono 3.700. Ci sono voluti 30 anni per arrivare a capire che si trattava di un farmaco killer e non di un semplice antidiabetico.

Irène Franchon

Nel 2007, una pneumologa dell'ospedale di Brest, in Normandia, osserva un caso di grave ipertensione polmonare in una sua paziente diabetica e obesa e mette in possibile relazione la rara malattia con l'assunzione del farmaco Mediator. Questa associazione viene ipotizzata poiché molecole simili, Ponderal ed Isomeride, commercializzate da Servier come anoressizzanti, erano state ritirate dal commercio dieci anni prima per lo stesso problema. Servier aveva sempre sostenuto che il Mediator non aveva nulla a che vedere con gli altri due farmaci. La Franchon fece

più di una segnalazione alle autorità competenti, ma rimane inascoltata. Tutt'altro che scoraggiata, e con l'aiuto di colleghi cardiologi, raccolse altri 15 casi, presentati nel 2009 all'Agenzia del Farmaco.

Quest'ultima alla fine procederà al ritiro, ma con notevole ritardo. Ci vorranno altri 10 anni di battaglie legali perché il Mediator arrivi a processo. Secondo Irène Franchon, che si autodefinisce medico del territorio, si tratta di un farmaco dall'efficacia non dimostrata ma dagli effetti indesiderati drammatici. La battagliera pneumologa si è detta più tranquilla ora che il processo è iniziato, anche se il risarcimento monetario non è di per sé un atto di giustizia. Ci sono state numerose segnalazioni che la Servier ha costantemente ignorato per 10 anni, intavolando sempre e comunque manovre dilatorie; così ha dichiarato di recente la Franchon alla rivista *Prescrire*.

Prescrire

La rivista medica francese che fa informazione indipendente sui farmaci (non riceve finanziamenti dall'industria) si è interrogata sul Mediator già dal 1986. Nel 1997 constatava che non c'era una sola ragione valida per usare questo farmaco e che anzi andava riconsiderato il rimborso da parte della Cassa Nazionale Malattie. Dal 2003 al 2009 ha ripetutamente segnalato che i rischi nell'uso del farmaco ne suggerivano il ritiro dal mercato. Purtroppo, come affermato di recente dal direttore editoriale Bruno Toussaint, vi è un grande squilibrio di forze tra i farmacologi delle case farmaceutiche, che mettono in evidenza i pregi e in ombra i difetti dei farmaci da registrare, e la scarsa incisività delle agenzie regolatorie che dovrebbero vigilare soprattutto sugli effetti avversi.

A cura di Giovanni Peronato



Mediator: finalmente è arrivata la sentenza (sequel)

Nella Lettera 74 di ottobre 2019 il Mediator® (benfluorex) veniva paragonato a un lupo con sembianze di agnello. Il farmaco, entrato in commercio nel 1976 come anti diabetico, in realtà veniva largamente propagandato e venduto come 'taglia fame' (coupe faim) per diabetici obesi, sottacendo le sue caratteristiche di vero e proprio anoressizzante. La denominazione internazionale (DCI) del principio attivo, il benfluorex, contiene infatti la sequenza -orex che per l'OMS caratterizza i farmaci anoressizzanti. Due suoi metaboliti sono del tutto simili alla fenfluramina e all'isomeride, le anfetamine della Servier ritirate dal commercio per gli stessi effetti avversi negli anni '90. Sin dal 1986 la rivista francese Prescrire aveva messo sotto osservazione il farmaco e nel 2006 aveva parlato di possibile associazione con ipertensione polmonare. In 33 anni di permanenza in commercio è stato usato da cinque milioni di francesi, e solo più tardi messo in relazione a gravi danni alle valvole cardiache e ipertensione polmonare, malattia che conduce a morte in breve tempo. Si calcola che il farmaco abbia danneggiato migliaia di pazienti causandone la morte in molti casi.

È però merito di una dottoressa, Irène Frachon, se la vicenda subisce una svolta. Questa pneumologa di Brest è stata la prima che ha messo in relazione l'impiego del farmaco con i gravi danni cardiaci e polmonari. Ci sono voluti 30 anni per arrivare a capire che si trattava di un farmaco killer e non di un semplice antidiabetico. Le vittime riconosciute a tutt'oggi sono 3.700. Tutta la vicenda è stata narrata nel 2010 dalla stessa Frachon nel libro "Mediator 150 mg: combien de morts?", diventato poi anche un film nel 2016: "La fille de Brest" (nella versione italiana "150 milligrammi").

A 10 anni dal ritiro dal commercio del benfluorex, e dopo un anno di preparativi, il 23 settembre 2019 si era aperto a Parigi il processo, uno dei più grandi mai realizzati, definito 'monstre' dal quotidiano Libération. I numeri parlano da soli. Una dozzina di imputati, 376 avvocati in nome di 2684 vittime, un centinaio di testimoni, 4000 parti civili, cinque sale di udienza con TV a circuito chiuso, 4 pomeriggi la settimana per un totale di 110 giorni di dibattito, il tutto programmato fino all'aprile 2020. La parte del processo riguardante la "difesa illegale di interessi" e le cosiddette "porte girevoli", ha visto coinvolte nove persone, oltre a quattro società del gruppo Servier per "complicità" o "ricettazione".

Nel corso del dibattimento sono emersi particolari sconcertanti. Si è scoperto che alcuni esperti facevano parte di commissioni chiamate a pronunciarsi sul benfluorex pur essendo remunerati come consulenti da Servier. Altri imputati, invece, erano diventati dipendenti della casa farmaceutica poco dopo aver lasciato le loro funzioni in seno alle autorità sanitarie. Il processo si è concluso nel luglio 2020 dopo 517 ore di udienze, mentre la sentenza è arrivata qualche settimana fa, il 19 marzo 2021.

L'azienda farmaceutica Servier, la seconda di Francia dopo Sanofi, è stata giudicata colpevole di inganno aggravato oltre a omicidio e danno involontario, per questo condannata a 2,7 milioni di € di ammenda. L'inganno (tromperie) è stato ritenuto 'aggravato' dal fatto che l'Azienda sapeva dei rischi che correavano i pazienti, ciononostante non prese alcuna misura del caso, ingannando così i consumatori. Per l'accusa di frode (escroquerie) Servier è stata invece assolta. L'agenzia francese del farmaco (ex Afssaps, ora ANSM), per la quale il PM aveva chiesto una sanzione pecuniaria di 200.000 €, è stata condannata a 303.000 € di multa per aver "gravemente mancato alla sua missione di politica sanitaria" non avendo vigilato sul caso. L'ANSM ha riconosciuto durante il processo una "parte di responsabilità" nel "dramma umano" del benfluorex e non ha richiesto l'assoluzione.

Per il gruppo farmaceutico Servier ben più pesanti erano però le richieste dell'accusa: 10 milioni di € alla casa madre e alle 5 società del gruppo. Solo 4 anni di reclusione con la condizionale a Jean-Philippe Seta, ex numero 2 della Servier e braccio destro del defunto proprietario Jacques Servier, deceduto nel 2014. L'accusa aveva chiesto invece 5 anni di reclusione dei quali 3 effettivi e 200mila € di multa. L'accusa aveva inoltre chiesto una pena detentiva di 2 anni con la condizionale e una multa di 30.000 € nei confronti di Jean-Michel Alexandre, vecchio barone della farmacologia ed ex alto dirigente dell'ANSM, diventato "consigliere personale" di Jacques Servier. Con questo ruolo, l'83enne farmacologo sembra abbia ricevuto per consulenze non meno di 1,2 milioni di € dal 2001 al 2009. Per la ex-senatrice MT Hermange, che aveva modificato un rapporto parlamentare minimizzando la responsabilità del gruppo farmaceutico, 3 anni di carcere con la condizionale.

Dopo la sentenza, sia il procuratore di Parigi sia gli avvocati della Servier hanno preannunciato l'intenzione di fare appello. Il primo giudicando mite la sentenza, gli altri invece ritenendo eccessiva la condanna a Jean-Philippe Seta. Da parte sua, la dr.ssa Frachon ha giudicato insoddi-

sfacente la decisione del tribunale di Parigi perché "ha condannato senza punire". "Il tribunale ha riconosciuto la veridicità di ciò che dico ormai da 14 anni: il Mediator era un'anfetamina pericolosa, Servier lo sapeva perfettamente, eppure ha consapevolmente ingannato milioni di consumatori. Le sanzioni penali comminate risultano però troppo lievi e sottolineano l'insufficienza delle disposizioni del diritto penale nel punire adeguatamente i delitti dei colletti bianchi". Anche per quanto riguarda l'aspetto finanziario, ossia il risarcimento danni alle parti civili, la sentenza è stata deludente. La casa farmaceutica è stata condannata a versare 180 milioni di € alle vittime, una cifra irrisoria per un'azienda che ha un giro d'affari di 4,7 miliardi annui, ancor più se si considera che nei 33 anni di commercializzazione del benfluorex, la Servier avrebbe incassato circa 400 milioni di €. Le parti civili reclamano ora un miliardo di € di risarcimenti, dei quali 450 milioni per le varie assicurazioni-malattia che si sono fatte temporaneamente carico del 65% dei rimborsi.

Giovanni Peronato ed Ermanno Pisani

