

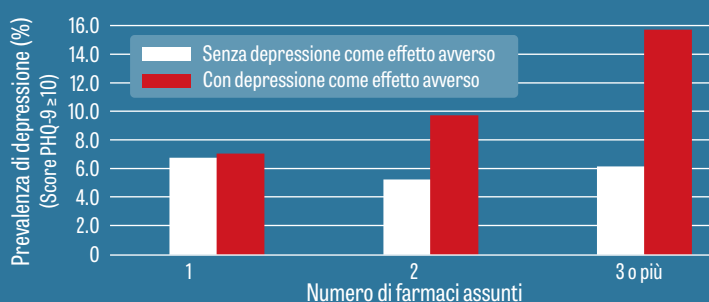


In primo piano

Il riflesso iatrogeno, ovvero: "è stato il farmaco?"

1

Può la depressione essere indotta da farmaci?



Fonte: Qato DM et al. JAMA. 2018 Jun 12;319(22):2289-2298.

I risultati supportano la **depressione indotta da farmaci**.

Si tratta di una diagnosi complessa, di cui andranno ben pesati benefici e rischi di sospensione, ma il primo passo è sviluppare un riflesso iatrogeno.

N.1 Riflesso iatrogeno

Quali farmaci possono causare i seguenti sintomi?



3

Editoriale

Dialogo sui vaccini COVID-19

Per fare una scelta informata sulla salute, paziente e medico dovrebbero mettere in gioco il primo i propri dubbi, preferenze e aspettative, il secondo le proprie abilità e conoscenze scientifiche. Secondo alcuni, si tratta di pura utopia, perché le barriere sono tante: da considerazioni astratte sull'incertezza della scienza medica sino ad aspetti più pratici come la scarsa disponibilità di tempo dei sanitari. Tra i fattori limitanti vi è sicuramente il grado di conoscenza del singolo medico che deve conoscere nei dettagli i vantaggi e le criticità di un intervento. Nell'intento di offrire il meglio dell'informazione basata sulle prove, proponiamo ai medici di medicina generale questo Dialogo sui Vaccini Covid-19. Buona lettura!



Comunicato stampa

Dialogo in pdf

Dialogo in ebook



In breve

I farmaci da evitare nel 2021

Prescrivere, la rivista francese indipendente, aggiorna la lista dei farmaci che hanno un rapporto rischio-beneficio sfavorevole. Quanti di questi farmaci state prescrivendo?

I diritti di proprietà intellettuale

È evidente la necessità di costruire un nuovo sistema e la pandemia può offrire l'occasione per scardinare il sistema della proprietà intellettuale dei farmaci essenziali.

Lo scandalo Mediator

Forse poco noto in Italia, questo approfondimento ricorda uno scandalo della sanità Europea che ha causato la morte di 1500 persone.

**N.2** Commercio e salute**N.3** Scandalo Mediator

Vai agli articoli originali cliccando sui contenuti o scansando i codici QR con il tuo smartphone

Il riflesso iatrogeno, ovvero: è stato il farmaco?

Si stima che il 2-5% dei ricoveri in ospedale sia dovuto a un effetto collaterale da farmaco. Qualsiasi patologia può essere di origine farmacologica: dalla sindrome del tunnel carpale all'alopecia, dalla malattia valvolare all'ipertensione arteriosa polmonare, dall'iponatremia all'iperglicemia, etc.

La stessa parola farmaco, dal greco *pharmakon*, si può tradurre come rimedio o come veleno e di questo erano ben consapevoli gli antichi secondo cui *primum non nocere*.

Verso le fine degli anni '40 del secolo scorso un medico olandese di nome Meyler sperimentò su se stesso delle reazioni avverse ai farmaci che stava utilizzando per il trattamento della tubercolosi: Meyler divenne sordo dopo aver assunto streptomina. Fu allora che si rese conto che non esisteva nessuna fonte di informazione sugli effetti avversi dei farmaci.

Negli anni successivi Meyler convinse un editore a pubblicare un manuale dedicato alle reazioni avverse dei farmaci. La prima edizione di 192 pagine fu tradotta in inglese nel 1951. A distanza di 70 anni, il *Meyler's Side Effects of Drugs* è diventata un'enciclopedia di oltre 7000 pagine che contiene la monografia delle reazioni avverse di tutti i farmaci (1).

Come riconoscere una reazione avversa a un farmaco? Il primo passo è pensare che un farmaco possa essere la causa e sviluppare un "riflesso iatrogeno". Perciò, il riflesso iatrogeno dovrebbe diventare un processo sistematico in ogni visita, che consente al paziente di essere rassicurato ed elimina rapidamente sintomi fastidiosi, evitando di esporlo ad esami aggiuntivi inutili, costosi e potenzialmente pericolosi.

Ma identificare l'effetto avverso di un farmaco è solo apparentemente semplice. Per comprendere meglio la complessità di questo processo vale la pena partire da un sintomo, ad esempio la depressione, e ripercorrere l'elenco dei farmaci che possono indurla o causare un aggravamento.

Un esempio di potenziale effetto avverso: la depressione indotta da farmaci.

In un articolo pubblicato nel 2018 su JAMA (2), gli autori hanno ricercato la presenza di una correlazione tra la prescrizione di farmaci che hanno tra gli eventi avversi la depressione e lo stato depressivo del paziente misurato con il Patient Health Questionnaire-9, una scala per la depressione.

Nel campione di 26192 pazienti adulti, la prevalenza dell'uso dei farmaci con depressione come effetto avverso è del 37,2%. I risultati, per quanto limitati da fattori di confondimento, sono piuttosto impressionanti (vedi tabella 1).

Mentre l'utilizzo di farmaci senza depressione come effetto avverso non è associato ad una maggiore probabilità di concomitante depressione, l'utilizzo di farmaci con depressione come effetto avverso aumenta in modo proporzionale la probabilità di concomitante depressione: dal 4,7% per i pazienti che non utilizzano quei farmaci, al 6,9% di coloro che assumono 1 farmaco, sino al 15,3% per i pazienti che assumono 3 o più farmaci che hanno la depressione come potenziale effetto avverso.

L'elenco dei farmaci che talvolta possono indurre stati depressivi è lungo e alcuni sono di frequente utilizzo: antiepilettici, neurolettici, anticolinesterasici, retinoidi, corticosteroidi, betabloccanti, antistaminici, antiandrogeni, etc (vedi tabella 2 e 3 per un elenco più completo).

Anche se è estremamente complesso individuare una depressione indotta da farmaci, e vanno ben pesati i benefici e i rischi di sospensione del farmaco introdotto in precedenza, sviluppare un riflesso iatrogeno è il primo passo da compiere su questa strada.

La Redazione di Farmaco-logico!

1. Aronson JK. "Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions." Elsevier 15th October 2015, 16th Edition

2. Qato DM et al. Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States. JAMA. 2018;319(22):2289-2298

3. Prescrire: "Dépression médicamenteuses en bref", gennaio 2021

Qato et al.



Tab 1. Associazione tra farmaci con depressione come potenziale effetto avverso e prevalenza di depressione in una popolazione di americani adulti tra il 2005 e il 2014 (2)

		Prevalenza di depressione (Score PHQ-9 ≥10)			
N° partecipanti		Non aggiustati, N° (%) [IC 95%]	Aggiustati (%) [IC 95%]	Differenza Aggiustati	P
Totale	23561	1658 (5,8)	5,7 [5,2-6,2]	NA	
N° farmaci con depressione come effetto avverso					
0	17039	984 (4,7) [4,2-5,2]	4,7 (4,1-5,2)	[Riferimento]	
1	4394	358 (6,4) [5,4-7,5]	6,9 (5,7-8,1)	2,2 (0,8-3,6)	.002
2	1418	176 (10,4) [8,6-12,4]	9,5 (7,6-11,5)	4,9 (2,8-6,9)	<.001
3 o più	710	140 (19,2) [15,5-23,2]	15,3 (12,0-18,6)	10,7 (7,2-14,1)	<.001
N° farmaci senza depressione come effetto avverso					
0	13288	843 (5,2) [4,7-5,8]	5,5 (4,7-6,3)	[Riferimento]	
1	3613	255 (6,2) [5,3-7,3]	6,6 (5,5-7,7)	1,1 (-0,3-2,5)	.11
2	2171	143 (4,9) [3,8-6,1]	5,1 (3,8-6,5)	-0,3 (-1,9-1,3)	.67
3 o più	4489	417 (7,7) [6,8-8,7]	6,0 (4,8-7,3)	0,6 (-1,2-2,3)	.52

Abbreviazioni: NA = non applicabile; PHQ-9, Patient Health Questionnaire 9

Tab 2: farmaci che possono indurre depressione (3)

- farmaci utilizzati in neuropsichiatria: gli antiepilettici, i neulolettici, dei miorilassanti (baclofene e dantrolene), tetrabenazina, alcuni I-MAO (rasagilina, selegilina), alcuni anticolinesterasici (donezepil, rivastigmina, galantamina), la vareniclina, l'interferonebata, dei neurolettici usati nell'emicrania (flunarizina, piracetam)
- retinoidi: isotretinoina, alitretinoina
- corticosteroidi
- un farmaco antileucotrienico: montelukast
- farmaci immunosoppressori che inibiscono la fosfodiesterasi 4: roflumilast, apremilast
- farmaci per la disassuefazione: acamprosate, naltrexone
- antinfettivi: fluorochinoloni, interferonealfa, ribavirina, efavirenz, la rilpivirina, la doravirina e altri antivirali, la meflochina, la cicloserina
- un farmaco agonista del recettore 5-HT4 in commercio per la costipazione: prucalopride
- un farmaco antagonista del recettore H3 dell'istamina in commercio per la narcolessia: pitolisant

Tab 3: farmaci associati ad un comportamento suicidiario (3)

- l'oseltamivir e metilfenidato
- antidepressivi
- cardiovascolari: betabloccanti, disopiramide, flecainide, nifedipina, diltiazem, clonidina, moxonidina, metildopa
- alcuni ipoglicemizzanti: gliptine quali la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptin e l'alogliptin
- gli antinfiammatori non steroidei
- gli oppioidi
- farmaci con effetti ormonali: progestinici, exemestane, tibolone, raloxifene, tamoxifene
- alcuni deboli immunosoppressori con effetto antimalarico: cloroquina, idrossicloroquina
- altri immunosoppressori: ustekinumab, brodalumab
- antifungini: terbinafina, griseofulvina
- un anticorpo monoclonale usato nella sclerosi multipla: alemtuzumab
- estratti della cannabis: delta-9-tetraidrocannabinolo + cannabidiolo
- un farmaco per l'obesità: lorcaserina
- un diuretico inibitore dell'anidrasi carbonica: acetazolamide
- un farmaco per la disassuefazione dell'alcool: antabuse
- un peptide analogo dell'ormone paratiroidico: teriparatide, ormone paratiroidico ricombinante
- un estrogeno di sintesi: dietilstilbestrolo
- antistaminici H1: cetirizina, levocetirizina
- farmaci con effetto antiandrogeno: inibitori della 5-alfa-redutasi (dutasteride, finasteride), agonisti della gonadorelina (goserelina, leuprorelina, triptorelina, buserelina), un antagonisti della gonadorelina (degarelix), antiandrogeni non steroidei (nilutamide, bicalutamide, flutamide), un antagonista non steroideo dei recettori degli androgeni (enzalutamide), un inibitore della sintesi degli androgeni (abiraterone), un progestinico (ciproterone), diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, eplerenone), un antistaminico H2 (cimetidina)
- etc.

I diritti di proprietà intellettuale e il rapporto tra commercio e salute



Sino ad alcuni anni fa il costo dei farmaci era un problema che non ci riguardava, esclusivo dei paesi a basso reddito che non potevano permettersi terapie essenziali.

Tuttavia, l'entrata in commercio di nuovi farmaci dall'elevato costo, minaccia anche la sostenibilità dei sistemi sanitari europei. Fa pensare ad esempio che nel 2018 un paese ricco come la Norvegia abbia rifiutato il 55% dei farmaci innovativi perché insostenibili sotto il profilo dei prezzi. Un trattamento di Nivolumab contro il tumore al fegato poteva costare 50.000 euro e la terapia a base di Pertuzumab, contro il tumore al seno, arrivava a 54.000 euro. In Italia, un ciclo di 12 settimane di Sofisbuvir, un farmaco per il trattamento dell'epatite cronica, arrivava a costare 45.000 euro.

La pandemia può offrire l'occasione per scardinare e costruire un nuovo sistema di gestione della proprietà intellettuale dei farmaci essenziali. Nessuno è contro i brevetti: è giusto che chi fa innovazione abbia un riconoscimento pubblico del contributo che ha portato alla conoscenza, così come ribadito dall'articolo 27 della dichiarazione universale dei diritti umani "Ogni individuo ha diritto alla protezione degli interessi morali e materiali derivanti da ogni produzione scientifica, letteraria e artistica di cui egli sia autore."

Un'altra cosa è abbattere il tabù di un brevetto blindato che dura 20 anni e mina la salute pubblica, tramite una miriade di possibilità: gestioni pubbliche o collettive del brevetto, sistemi di open source oppure eccezioni come quelle già previste in casi di emergenza. La democratizzazione della conoscenza permetterebbe di non assegnare a un manipolo di case farmaceutiche il destino sulle sorti della popolazione mondiale.

Si tratta di una battaglia durissima che potete conoscere guardando il video (riferimenti a fondo pagina) di una bella conferenza di Nicoletta Denticò. Una battaglia che potete contribuire a sostenere tramite questa petizione: www.noprofitonpandemic.eu

La Redazione di Farmaco-logico!

Video:

Nicoletta Denticò. **Dei brevetti e delle pene.** Society for International Development, 31 marzo 2021.
<https://www.youtube.com/watch?v=RveQ97Y3cYg> (dal minuto: 7',40'')



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

