



Guido Giustetto

Semplice: continuando a prescrivere il farmaco fidandosi delle informazioni fornite dall'industria farmaceutica piuttosto che consultando in autonomia la letteratura scientifica.

“Tra i 500 e i 2000 cittadini francesi, prevalentemente donne, sono morti (e molti di più si sono ammalati) di valvulopatia cardiaca in seguito all’assunzione tra il 1976 e il 2009 di benfluorex, un farmaco anoressizzante travestito, per le agenzie del farmaco, da adiuvante glicometabolico per soggetti diabetici.

La storia di come ciò sia potuto accadere è ignobile, come tutte le storie che fanno prevalere sul diritto alla salute delle persone gli interessi economici di qualcuno, in questo caso quelli dei laboratori Servier, secondo gruppo farmaceutico francese.”

Così inizia l’articolo sul **Benfluorex** pubblicato sul n. 3/2011 di Dialogo sui Farmaci^[1] che esamina gli aspetti farmacologici e di mancata farmacovigilanza alla base dello scandalo francese.

Può essere interessante aggiungere qualche notizia su come le strategie di marketing, promozione, lobbying siano riuscite a tenere in commercio per oltre 30 anni un farmaco (e a venderne oltre 145 milioni di confezioni a più di 2 milioni di pazienti) che fin dall’inizio della sua commercializzazione presentava evidenti elementi di pericolosità per la salute.

La prima mossa

La mossa iniziale di Servier fu lungimirante: farsi accreditare dalle agenzie regolatorie il benfluorex, a dispetto delle sue vere caratteristiche farmacologiche di anoressizzante, come farmaco adiuvante nella terapia dell’ipertrigliceridemia prima e del diabete nei soggetti sovrappeso poi (con successive formali autorizzazioni all’immissione in commercio).

L’uso reale fu prevalentemente *off label*, come anoressizzante, essendo ad un certo punto

(dal 1997 in poi) l'unico superstite di una classe i cui componenti erano stati tolti dal commercio per i gravi effetti collaterali (ipertensione polmonare e valvulopatia).

Gli anoressizzanti

Per capire la finalità e i vantaggi del travestimento del benfluorex, occorre avere qualche informazione sugli anoressizzanti, farmaci di cui Servier ha sempre avuto una tradizione produttiva e sui quali (Isomeride soprattutto) ha costruito la sua fortuna negli anni 80.

Gli anoressizzanti derivano quasi tutti da modificazioni dell'amfetamina, molecola dai pericolosi effetti stimolanti, ma con una potente azione di riduzione del peso corporeo. Nel corso degli anni l'amfetamina è stata rimodellata in vari modi nel tentativo di mantenere l'effetto sul peso, eliminando quello psicostimolante.

I laboratori Servier, con questo scopo, fin dagli anni '60 identificano due molecole, la fenfluramina e il benfluorex. La fenfluramina viene commercializzata nel 1966 con il nome di Ponderal e il benfluorex nel 1976 con il nome di Mediator (in Italia **Medi axial**).

Questi prodotti vengono presentati come appartenenti ad una classe farmacologica a sé, distinti dall'amfetamina. Ma, mentre la fenfluramina viene proposta come semplice anoressizzante, al benfluorex vengono riconosciute in due pubblicazioni differenti [2](ma dovute allo stesso autore e contenute nello stesso fascicolo) due azioni diverse: in un articolo è "clearly a potent anorexic", nell'altro "may decrease body weight by changing the metabolic pattern, particularly with respect to lipids and carbohydrates".

Questa presunta azione metabolica è la specificità che rende benfluorex "originale" e che permette a Servier di smarcarlo dagli (altri) anoressizzanti, **ottenendo dall'agenzia del farmaco l'immissione in commercio con l'indicazione di adiuvante nel trattamento del diabete e delle iperlipidemie**, in quanto benfluorex avrebbe "une activité anorexigène en réalité très fiable et tout à fait accessoire par rapport aux propriétés métabolique de ce produit".

Per quanto riguarda gli anoressizzanti ufficiali Servier presidia già questo mercato con Fenfluramina (Ponderal) e qualche anno dopo lo farà con dexfenfluramina (Isomeride).

Avere attestata questa (falsa) differenza risulterà molto utile a Servier nel 1995 quando la fenfluramina viene riconosciuta causa di ipertensione polmonare e poi tolta dal mercato nel 1997.

Fenfluramina e ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare è una malattia rara (incidenza di 1/500.000) e mortale; nella gran maggioranza dei casi è secondaria ad una patologia polmonare o cardiaca (valvolare) . Nel 1967 viene osservato, prima in Svizzera, poi in alcuni altri paesi, un aumento di 20 volte dei nuovi casi di ipertensione polmonare. Ci si rende presto conto che la maggior parte dei malati ha assunto un farmaco per dimagrire, l'aminorex (Minocil), che viene tolto dal commercio nel 1968. L'epidemia di nuovi casi, che si era manifestata solo nei paesi nei quali era commercializzato l'aminorex, cessa.

Quando nel 1971 viene chiesto ai ricercatori dei laboratori Servier se la fenfluramina ha degli effetti sulla pressione delle arterie polmonari, la risposta è: "in animals there is evidence of pulmonary hypertension, but the clinical work stopped years ago and we have no data".

Nel 1981 sul British Medical Journal un articolo riferisce di due casi di ipertensione polmonare in donne che hanno assunto la fenfluramina. Interrotto il trattamento, la pressione si normalizza, per poi rialzarsi nella donna che decide di riprendere il farmaco: "these findings are strong evidence that fenfluramine may cause pulmonary hypertension".

Tra il 1992 e il 1993 articoli su The Lancet e uno studio retrospettivo francese confermano la stretta relazione tra assunzione di fenfluramina e ipertensione polmonare.

Nel 1991 i laboratori Servier incaricano il dr. Abenhaim, epidemiologo della McGill University di Montreal, di esaminare questo problema ed egli decide di organizzare uno studio retrospettivo caso controllo (*International Primary pulmonary hypertension study - IPPHS*).

I dati preliminari comunicati nella primavera del 1994 evidenziano "un reale problema di salute pubblica".

Alla fine del 1994 la situazione delle fenfluoramine è la seguente:

- i laboratori Servier sanno almeno dalla fine degli anni 60 che la fenfluoramina provoca ipertensione polmonare negli animali;
- nel 1981 e poi nel 1992 fenfluoramina e dexfenfluoramina sono sospettati per la comparsa di casi di ipertensione polmonare negli uomini;
- queste due sostanze sono sotto sorveglianza rispettivamente dal 1991 e dal 1992 da parte della farmacovigilanza, che ha segnalato ben 47 e 16 casi di ipertensione

polmonare associati al loro uso;

- la commissione francese per l'autorizzazione alla messa in commercio (AMM) non è stata investita della rivalutazione del bilancio rischi/benefici di questi due farmaci;
- in attesa della conclusione ufficiale dello studio IPPHS, sono state decise restrizioni all'uso di questi farmaci.

Nel 1995 lo studio IPPHS[3] conclude per l'esistenza di un rischio d'ipertensione polmonare legato all'uso di anoressizzanti e in particolare della fenfluramina.

Nonostante la pubblicazione dello studio sul *New England Journal of Medicine*, la FDA autorizza la distribuzione del farmaco negli Stati Uniti, giustificandola con l'epidemia di obesità, salvo ritirarlo precipitosamente dopo i primi casi di ipertensione polmonare. Si saprà in seguito che la FDA era stata influenzata nella sua decisione da esperti finanziati dalla casa francese[4] e che la Wyeth, distributore americano dell'isomeride, è invitata dal Presidente di Servier Amérique (attuale moglie di Jacques Servier, proprietario dei Laboratoires), a «préparer [...] plusieurs plans d'action qui pourraient neutraliser [les opposants à l'Isoméride] sans apparaître comme agressifs envers eux»[5].

E il benfluorex ?

Torniamo in Francia. La Commissione Nazionale di farmacovigilanza decide, sulla base dello studio di Abenheim, di estendere a **tutti gli anoressizzanti** le limitazioni al loro uso: trattamento di II livello, BMI > 30, terapia per soli 3 mesi. Questi farmaci saranno tolti dal commercio nel 1997.

Come fa il benfluorex a evitare la messa al bando ?

La risposta è semplice: i termini "tutti gli anoressizzanti" **NON** si riferiscono alla classe terapeutica, ma alle molecole che hanno questa indicazione nella autorizzazione all'immissione in commercio. Come abbiamo visto il benfluorex, come specialità farmaceutica, con il nome commerciale di Mediator ha come indicazione il trattamento adiuvante dei disturbi del metabolismo dei lipidi (ipertrigliceridemia) e dei glicidi (diabete con sovrappeso), per cui resta in commercio. Solo come principio attivo è bandito dalle preparazioni magistrali a base di anoressizzanti.

Ad ogni buon conto, nel 1999 i laboratori Servier preferiscono cautelarsi maggiormente e fanno togliere, da un documento ufficiale già depositato presso l'agenzia del farmaco francese, la frase che definisce il benfluorex come un pro farmaco della fenfluramina.

Grazie a queste gravi e inspiegabili incoerenze degli enti regolatori e di farmacovigilanza, il benfluorex, che produce lo stesso metabolita attivo delle fenfluramine (la norfenfluramina), rimarrà in commercio fino al 2009 superando senza inciampi i lavori di commissioni, gruppi tecnici, segnalazioni di farmacovigilanza, proposte di esclusione dal prontuario dei farmaci rimborsabili.

Perché il farmaco non è stato ritirato prima?

Ha dell'incredibile che le autorità sanitarie francesi, in particolare la agenzia di farmacovigilanza, non abbiano sospeso la commercializzazione del benfluorex in una delle tante occasioni nelle quali il farmaco, come un fiume carsico, veniva allo scoperto per degli allarmi significativi:

- nel 1997, quando il benfluorex viene proibito, come anoressizzante nelle preparazioni galeniche, ma permesso come specialità farmaceutica per la regolazione del metabolismo glico-lipidico con il nome di Mediator;
- nel 1999, quando due esperti italiani presentano una documentazione molto dettagliata sui rischi del farmaco, dovuti alla sua somiglianza chimica con la fenfluramina;
- nel 2003 quando, dopo la segnalazione di un caso di valvulopatia in Spagna, il farmaco viene ritirato da Servier stessa in Spagna e poi in Italia (in Svizzera[\[6\]](#) era già stato ritirato nel 1998);
- infine, almeno nel 2006 dopo il primo caso "ufficiale" francese di valvulopatia.

Più di una volta l'efficacia del Benfluorex, come adiuvante della terapia del diabete, è stata giudicata inconsistente. Già nel 1986[\[7\]](#) (...les études cliniques concernant le benfluorex n'ont pas bénéficié d'une méthodologie rigoureuse...) e poi nel 1997[\[8\]](#) (Le maintien sur le marché et la prise en charge de Mediator par l'assurance maladie doivent être reconsidérés) La Revue Prescrire si chiedeva a cosa servisse il Mediator.

Visti i rischi che poteva avere, producendo un metabolita attivo come la norfenfluramina,

quale interesse c'era a mantenerlo in commercio? Unicamente l'interesse economico del produttore.

I Laboratori Servier, il cui motto (sembra un macabro scherzo) è *“Life through discovery”*, hanno costruito la loro fortuna principalmente sugli anoressizzanti, il cui mercato hanno difeso in tutti modi, godendo in special modo di una ferrea protezione da parte degli enti regolatori e del Ministero della Salute, con i quali spesso venivano condivisi i consulenti. Anche nel mondo delle società scientifiche Servier ha un ruolo di primo piano, tanto che il suo direttore scientifico è l'attuale tesoriere della Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Ma il vero asso nella manica è il rapporto personale e diretto di Jacques Servier con Nicolas Sarkozy, “che da politico ha sempre rivendicato l'amicizia con Jacques Servier, da avvocato d'affari ne ha curato a lungo complessi dossier societari e da ospite dell'Eliseo ha premiato l'anziano imprenditore con la Legione d'onore”[9].

Il legame con Servier è tale che Sarkozy il 7 luglio 2009 (in pieno dibattito sulle morti attribuite al benfluorex), durante la cerimonia per la consegna della Legione d'onore, pronuncia nel suo discorso[10] queste frasi, che hanno del paradossale: “Vous êtes médecin Jacques et, à ce titre, vous avez une conception profondément humaine de votre métier. Vous vous êtes battu toute votre vie pour soulager et pour guérir, pour proposer aux médecins et à leurs patients des médicaments efficaces... En tant qu'entrepreneur, vous avez été souvent sévère à l'endroit de l'administration française. Vous critiquez l'empilement des mesures, des normes, des structures et vous avez raison.”

Quale informazione ai medici e quale la loro responsabilità ?

I medici hanno prescritto il farmaco fidandosi delle informazioni fornite dall'industria farmaceutica piuttosto che indagando autonomamente nella letteratura scientifica.

In particolare nel 2002 Servier utilizza una pubblicazione che paragonava l'efficacia del benfluorex a quella della metformina (e che avrebbe dovuto servire per riclassificare il benfluorex da adiuvante nel metabolismo glicidico a farmaco vero e proprio per il diabete), per pubblicizzare il suo farmaco, contravvenendo ad una disposizione[11] dell'agenzia del farmaco, che giudicando quello studio metodologicamente debole (“...la démonstration d'efficacité n'a pas été apportée...compte tenu de faiblesses méthodologiques de l'étude.”), ne proibiva l'uso per la promozione del farmaco.

Lo stesso studio è ancora citato in una lettera spedita ai medici il 21 dicembre 2010, nella quale Servier ribadisce che Mediator è un antidiabetico.

Nel 2008 Pierre Schiavi, direttore scientifico di Servier, scriveva in una lettera[12] indirizzata ai medici: “gli effetti indesiderati [di Mediator] più frequentemente denunciati sono: vertigini, nausea e disturbi digestivi, sonnolenza, reazioni cutanee di natura allergica”.

Sul British Medical Journal, a dicembre 2010, vi è uno scambio di commenti sul fatto che i medici francesi vogliono conoscere[13] i motivi del mancato ritiro del farmaco dal mercato o piuttosto preferiscano dimenticare al più presto questa vicenda.

Scriva Jean-Daniel Flaysakier: “per anni molti medici francesi hanno prescritto benfluorex a pazienti non diabetici in violazione delle indicazioni ufficiali...la storia del Benfluorex evidenzia che molti prescrivono seguendo i suggerimenti dei rappresentanti, piuttosto che l’informazione di fonte medica... Ora essi sperano di non essere coinvolti in denunce per prescrizioni off label”.

Jean-Claude Grange commenta: “I medici francesi hanno prescritto benfluorex *off label* e non hanno denunciato gli eventi avversi... in Francia le autorità indipendenti non pongono limiti all’industria del farmaco... **i politici concordano che ciò che va bene per l’industria, va bene per la popolazione...il paternalismo è la modalità della relazione medico-paziente**”. “I medici sono anche responsabili per la salute pubblica e non possono dire di non essere stati consapevoli dei problemi del Benfluorex anche se sono riluttanti a ricordarsi di avere prescritto in e off label 145 milioni di confezioni.”

Christophe Kopp, direttore di Prescrire International, in una lettera intitolata “*Say no to seeing sales reps*”[14] afferma: “sebbene non siano i colpevoli principali in questo scandalo sanitario, essi [i rappresentanti] sono stati implicati nella promozione di un farmaco anoressizzante travestendolo da antidiabetico, per di più associato a danni valvolari cardiaci. Regolata o no, l’informazione promozionale non può riscattarsi. **La strategia più efficace per i professionisti della salute è rifiutarsi di ricevere i rappresentanti e affidarsi a fonti informative indipendenti dalle industrie farmaceutiche**”.

Guido Giustetto, Medico di famiglia, Pino Torinese. Gruppo “No Grazie, Pago Io!”.

Bibliografia

1. [Benfluorex, una storia ignobile](#). Dialogosuifarmaci.it, 05.11.2011
2. Morelle A, Bensadon Ac, Marie France ME. [Inspection générale des affaires sociales](#). Enquête sur le MEDIATOR.
Le informazioni citate in questo articolo, quando non riportano un'altra fonte, sono tratte dal rapporto dell'*Inspection Generale des Affaires Sociales* (IGAS), redatto nel gennaio 2011a conclusione dell'inchiesta ordinata dal Ministro del lavoro e della sanità
3. [Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Primary Pulmonary Hypertension](#). N Engl J Med 1996; 335:609-616
4. Mediator: «Il aurait fallu des études dès la première alerte». Le Figaro, 22.11.2010.
5. Favereau E, Philippi Y. [La technique de l'intimidation](#). Liberation, 23.12.2010.
6. [Prise de position de Swissmedic sur les articles et reportages diffusés dans les médias au sujet de l'Afssaps et du Mediator \(Medi axial\)](#). SwissMedic, 27.01.11
7. Mediator, activité ou non? La Revue Prescrire 1986; 58:42
8. Benfluorex: pour quoi faire ? La Revue Prescrire 1997; 179:807
9. Marco Moussanet. [In Francia esplose il caso Mediator. Storia tragica di un farmaco che sembra un romanzo giallo](#). IlSole24Ore, 23.12.2010
10. Dominique Dupagne. [Mediator : le rapport de l'Igas fait le procès du "machin"](#). Atoute.org, 15.01.2011
11. Mediator: Servier a fait de la publicité mensongère. Le Figaro, 11.01.2011
12. Mediator: la responsabilité des médecins en question. Le Figaro, 11.02.2011
13. Benkimoun P. French doctors demand to know why drug stayed on the market for so long. BMJ 2010;341:c6882
14. Kopp C. Say no to seeing sales reps. BMJ 2011;342:d132