

L'industria del dolore: storie a confronto

A cura di

Melissa Gianola

Chiara Coffetti

Introduzione: la crisi degli oppioidi

Negli Stati Uniti l'abuso di oppioidi da prescrizione è stato definito come "crisi degli oppioidi", un'epidemia che dilaga nel territorio americano già dagli anni '90, ripresentandosi a ondate di diversa intensità.

La copertina di un articolo del 2018 di Internazionale¹ riportava le seguenti parole "Negli Stati Uniti gli oppioidi uccidono 115 persone al giorno. Overdose americana". L'articolo riporta un'analisi sociologica sulla relazione tra la sofferenza negli Stati Uniti, derivante dal processo di deindustrializzazione e dalla recessione di fine anni '90, e la risposta del sistema sanitario governato dalle leggi di mercato. Quello che si descrive è un periodo di tagli alla spesa sanitaria, caratterizzato dalla richiesta d'efficienza dei medici e abbandono di terapie fisiche e psicologiche troppo costose. Una combinazione fatale in un contesto dove i pazienti iniziarono a riempire gli ambulatori chiedendo antidolorifici, richiesta sfruttata dall'industria: pubblicizzazione aggressiva, distribuzione di campioni, organizzazione di congressi per medici, oltre che pagamenti di tangenti ai medici che effettuavano le prescrizioni (anche *off-label*²).

Il dolore acuto non è una condizione inesistente, nel 2019 negli Stati Uniti circa un adulto su 14 sperimentava dolore cronico "ad alto impatto"³; tuttavia, il dolore è un fenomeno complesso influenzato da molteplici fattori. Questa complessità è da considerare in quella che è una sostanziale eterogeneità nell'efficacia dei vari trattamenti del dolore, spesso appunto troppo soggetta a interessi delle aziende farmaceutiche.

Il dolore esiste, ma l'aumento esponenziale delle ricette per oppioidi non rispecchia la popolazione che realmente necessita queste cure. Nel 2014 il centro per la prevenzione e il controllo delle malattie statunitensi (CDC) ha riportato come "L'importo di oppioidi prescritti e venduti negli Stati Uniti sono quadruplicati rispetto al 1999, ma la quantità complessiva di dolore riportato dagli americani non è cambiato"⁴.

Nel 2017, 70.237 persone sono decedute per overdose di farmaci, con un aumento del 9,6% rispetto al 2016. Gli oppioidi sono stati i responsabili del 68% (47.600 decessi) di tutti i decessi per overdose⁵.

Il National Safety Council (NSC)⁶ fornisce un interessante dataset che riporta le morti per overdose negli Stati Uniti⁷: nel 2021 le overdosi per oppioidi calcolano circa 75 mila morti, un dato interessante considerando che nel 1999 erano 5 868.

Lo scenario è allarmante e diverse sono le responsabilità di chi ha contribuito a fomentare l'epidemia. Uno studio pubblicato da JAMA, condotto tra il 2014 e il 2016, ha dimostrato la correlazione tra la distribuzione

¹ James Nachtwey e Andrew Sullivan, 2018, *Overdose Americana*, Internazionale 1253.

² Pratica di prescrizione di un farmaco che la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato per trattare una condizione diversa. Questo fenomeno non è di per sé illegale, ma relativamente alle prescrizioni di oppioidi può costituire un pericolo.

³ Zelaya CE, Dahlhamer JM, Lucas JW, Connor EM. Chronic pain and high-impact chronic pain among U.S. adults, 2019. NCHS Data Brief 2020;390:1–8.

⁴ https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/Guidelines_At-A-Glance-508.pdf

⁵ Kendal Orgera and Jennifer Tolbert, 2019, *The Opioid Epidemic and Medicaid's Role in Facilitating Access to Treatment*, KFF. Online <https://www.kff.org/medicaid/issue-brief/the-opioid-epidemic-and-medicoids-role-in-facilitating-access-to-treatment/>

⁶ L'NSC americano è sostenitore della sicurezza senza scopo di lucro in America. L'ente ha lo scopo di eliminare le principali cause di infortuni e decessi prevedibili, fornendo una serie di dati provenienti dal Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie e il Centro nazionale per le statistiche sanitarie.

⁷ <https://injuryfacts.nsc.org/home-and-community/safety-topics/drugoverdoses/data-details/>

dei tassi di mortalità per overdose di oppioidi e il valore di marketing per questi farmaci in dollari per 1000 abitanti e il numero di pagamenti ai medici per 1000 abitanti⁸ (vedere Fig. 1).

I dati riportati sono interessanti, anche in relazione dell'azione avvenuta in 5 stati americani il 17 aprile del 2019. Data in cui le forze dell'ordine hanno arrestato 60 persone, le quali sono accusate di aver prescritto e distribuito illegalmente farmaci oppioidi e di aver fatturato fraudolentemente programmi sanitari federali⁹.

Le responsabilità non sono solo dei medici, ma anche di Big Pharma, che dall'overdose americana ha ricavato grossi profitti.

Quella che proponiamo è un'analisi di due casi concreti: la distribuzione dell'OxyContin (farmaco a base di ossicodone) della Purdue Pharma e quella dei farmaci a base di Fentanyl, con le accuse rivolte alla Johnson & Johnson - Janssen Pharmaceutica.

Un'analisi che si ripropone di esaminare le caratteristiche dei farmaci, la loro diffusione, la commercializzazione e l'impatto che hanno avuto sulla società.

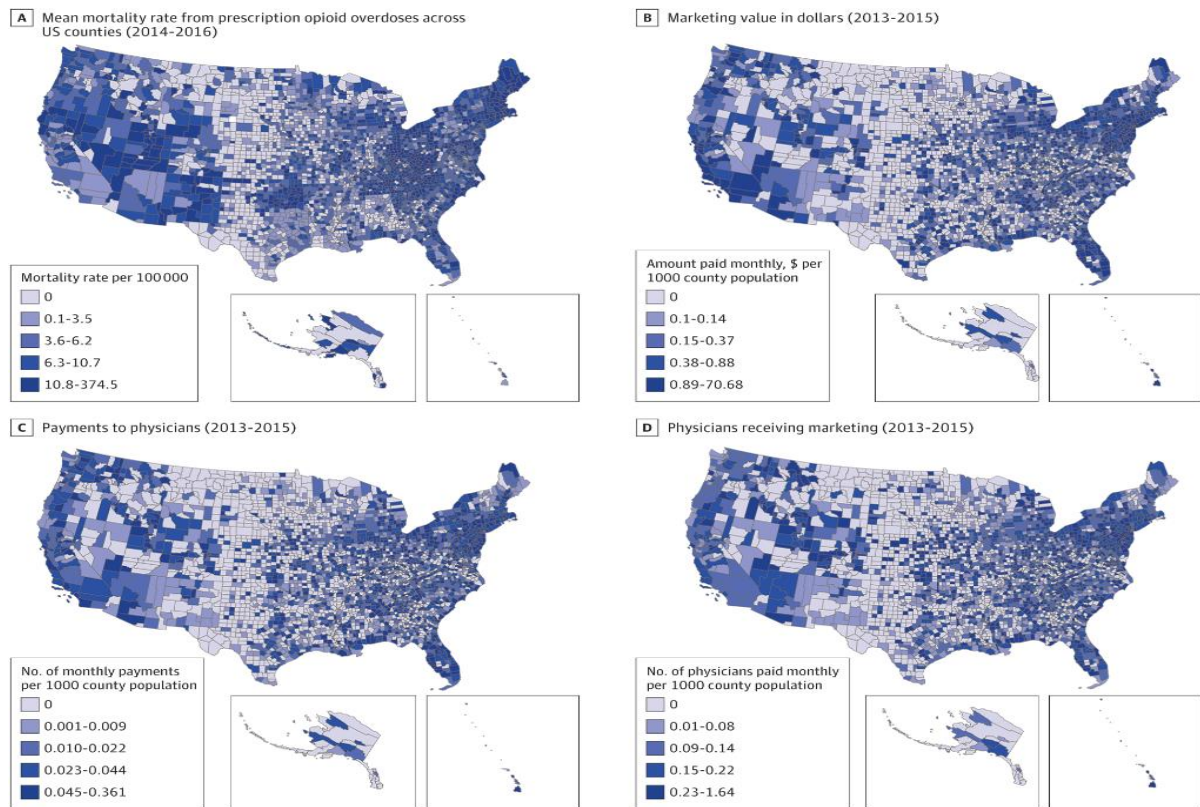


Figura 1. Tassi di mortalità per overdose da oppioidi soggetti a prescrizione nel 2014-2016 e commercializzazione di oppioidi da parte delle aziende farmaceutiche ai medici nel 2013-2015 (JAMA).

⁸ Scott E. Hadland, Ariadne Rivera-Aguirre, Brandon D. L. Marshall, Magdalena Cerdá, 2019, *Association of Pharmaceutical Industry Marketing of Opioid Products With Mortality From Opioid-Related Overdoses*, JAMA.

⁹ Susan Jaffe, 2019, *Doctors arrested in US crackdown on illegal opioids*, The Lancet.

Johnson & Johnson: il fentanyl

Principio attivo e derivati

Il Fentanyl è un analgesico¹⁰, oppioide sintetico. Gli oppioidi sintetici sono sostanze sintetizzate in laboratorio e funzionano come i derivati dell'oppio, un lattice prodotto dal *Papaver somniferum*.

Il Fentanyl fu sintetizzato per la prima volta nel 1960 dal dottor Paul Janssen e dalla Janssen Company di Beerse, Belgio, attraverso la sintesi della *petidina*. Questa sostanza fu introdotta in medicina come agente antispasmodico/anti-diarrea ed efficace anche come analgesico. Janssen fu in grado di separare le due proprietà della *petidina*, creando la *loperamide* e il *fentanyl*¹¹

Il brevetto del Fentanyl fu quindi acquisito dalla società Janssen Pharmaceutica, fondata dallo stesso Paul nel 1953. Nel 1961 fu acquistata dalla statunitense Johnson & Johnson, che oggi fa parte della Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development (J&J PRD).

Il Fentanyl fu utilizzato per la prima volta come farmaco analgesico endovenoso nel 1963 in Europa¹², successivamente nel 1968 si diffuse anche negli Stati Uniti. Nel corso dei decenni il Fentanyl è stato sempre più utilizzato per via endovenosa per l'analgesia intraoperatoria e, successivamente, ne vennero introdotte delle forme per la cura del dolore cronico.

Esso è stato il primo della famiglia di oppioidi del *fentanili* e in seguito sono stati prodotti il *sufentanil*, *alfentanil* e *remifentanil*. L'azione di questi farmaci dipende dal dosaggio e dal metodo di somministrazione utilizzati. Vi sono infatti diversi farmaci a base Fentanyl che hanno diverse formulazioni: transmucosale buccale, comunemente chiamato "lecca-lecca" (Actiq®); compresse effervescenti orali (Fentora®); compresse sublinguali (Abstral®); spray sublinguali (Subsys®); spray nasali (Lazanda®); cerotti transdermici (Duragesic®) e formulazioni iniettabili (vedi Fig. 1).

Come analgesico, il Fentanyl, è circa 100 volte più potente di morfina e 50 volte più potente dell'eroina, esso è un narcotico della Tabella II ai sensi della Legge statunitense sulle sostanze controllate del 1970¹³.

Rischi e overdose da Fentanyl

Negli ultimi decenni, anche in relazione all'aumento di nuove modalità di somministrazione, si sono verificati più decessi correlati al Fentanyl. L'aumento delle morti per overdose da Fentanyl è dovuto a vari fattori: uso improprio da parte dei pazienti, incremento di prescrizioni non necessarie e inappropriate da parte dei medici, oltre che un aumento di un suo uso illecito, che spesso sfocia nel consumo dello stesso con altre droghe (come eroina e cocaina). Secondo una scheda informativa della DEA (*United State Drug Enforcement Administration*) "Licit fentanyl pharmaceutical products are diverted via theft, fraudulent prescriptions, and illicit distribution by patients, physicians, and pharmacists"¹⁴.

Questo significa che il Fentanyl è un farmaco che necessita una prescrizione accurata e pertinente, oltre che uno stretto controllo per monitorarne l'assunzione nei pazienti che sono coinvolti in un trattamento.

¹⁰ I farmaci analgesici hanno lo scopo di alleviare il dolore nei pazienti.

¹¹ James Black, 2005, *A Personal Perspective on Dr. Paul Janssen*, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm040195b#>

¹² Il nome di commercializzazione di questa prima formulazione era *Sublimaze*, un potente analgesico narcotico utilizzato principalmente per scopi anestetici. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8944ea18-016e-4971-876d-2365fac190ea>

¹³ 21 USC 801, Congressional findings and declarations: *controlled substances, Title 21 Food and Drugs, Chapter 13 – Drug abuse prevention and control*, November 30, 2023, <https://uscode.house.gov/view.xhtml?sessionid=2FAEF6B378457D8ABF0A8255F8729C5D?path=&req=granuleid%3AUSC-prelim-title21-section801&f=&fq=&num=0&hl=false&edition=prelim>

¹⁴ https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-06/Fentanyl-2020_0.pdf

Quest'azione è necessaria perché i rischi di dipendenza dal farmaco sono elevati. Negli ultimi decenni, infatti, diversi rapporti epidemiologici e di medicina legale indicano un crescente aumento dell'uso illecito (anche preceduto da un poco controllato uso lecito, che sfocia nella dipendenza e nel ricorso al mercato illegale) di Fentanyl, concentrato nelle regioni del Nord America ed Europa¹⁵. Maggiore attenzione si è progressivamente rivolta a quello che è un abuso dei cerotti transdermici dei quali, si riporta in un allegato contenente le caratteristiche del *Durogesic*, “dalla somministrazione ripetuta di oppioidi si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica (...), pazienti con rischio aumentato di abuso di oppioidi (...) richiedono comunque un monitoraggio per segni e sintomi di uso improprio, abuso o dipendenza”.¹⁶

In questa ottica è quindi lampante come il paziente che si affida al medico debba essere tutelato, come una prescrizione non necessaria possa nuocere alla salute di questi, come i medici e le case farmaceutiche produttrici abbiano una grande responsabilità nei confronti della salute pubblica.

Tuttavia, questo non sempre accade, anche nel caso Fentanyl sono stati diversi gli illeciti fonte di lucro per aziende e medici da una parte, e fonte di impoverimento economico e sanitario dall'altra¹⁷.

Gli enti pubblici e diverse organizzazioni si sono mobilitate per porre delle linee guida che potessero indirizzare le prescrizioni di Fentanyl nelle sue diverse forme, e responsabilizzarne l'uso.

Linee guida dell'FDA

L'FDA (*US Food and Drug Administration*) già negli anni '90 aveva mosso delle preoccupazioni sulla possibilità di overdose involontaria del primo prodotto di Fentanyl orale transmucosale (*Oralet*), tanto che, quando l'azienda (Anesta) richiese l'approvazione del secondo prodotto OTFC¹⁸ (*Actiq*), l'FDA si attivò per mettere in atto una strategia di mitigazione del rischio.

Tale approccio era voluto per un prodotto che sarebbe stato utilizzato dai pazienti anche al di fuori dell'ospedale.

La strategia di valutazione e mitigazione del rischio viene pubblicata l'11 dicembre 2011¹⁹ dall'FDA, come indicato nelle precedenti intenzioni. Essa si concretizza come un sistema condiviso, rivolto a tutti i prodotti TIRF²⁰, per garantirne un utilizzo sicuro, quindi tutelando i pazienti da uso improprio, abuso, dipendenza, sovradosaggio e ulteriori complicazioni.

Nel 23 dicembre 2020 l'ente ha poi apportato delle modifiche al sistema²¹, per garantire che i benefici dei TIRF continuino a superarne i rischi. Le modifiche sono state richieste sulla base delle informazioni provenienti dai rapporti REMS, secondo cui, a molti pazienti non tolleranti agli oppioidi²² sarebbe comunque stato prescritto il farmaco. Come descritto nell'etichettatura di questi farmaci, i pazienti sono considerati tolleranti agli oppioidi se stanno assumendo uno o più regimi di oppioidi (escluso un medicinale TRF) al

¹⁵ Katarzyna Kuczyńska, Piotr Grzonkowski, Łukasz Kacprzak, Jolanta B. Zawilska, Agosto 2018 “*Abuse of fentanyl: An emerging problem to face*”, Forensic Science International.

¹⁶ European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/durogesic-article-30-referral-annex-iii_it.pdf

¹⁷ Nel 2017 si è stimato che le overdose fatali da oppioidi e il disturbo da uso di oppioidi (tra cui il *fentanyl*) sono costate 1,02 trilioni di dollari agli Stati Uniti. Curtis Florence, Feijun Luo, Ketra Rice, 2017, *The economic burden of opioid use disorder and fatal opioid overdose in the United States*, Elsevier.

¹⁸ Oral Transmucosal Fentanyl Citrate

¹⁹ Risk evaluation and mitigation strategy (REMS) è un programma che secondo l'FDA “focus on preventing, monitoring, and/or managing a specific serious risk(s) associated with certain drugs by informing, educating, and/or reinforcing actions to reduce the frequency and/or severity of a particular adverse event(s).”

[https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/our-perspective-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems#:~:text=Risk%20evaluation%20and%20mitigation%20strategy,particular%20adverse%20event\(s\).](https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/our-perspective-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems#:~:text=Risk%20evaluation%20and%20mitigation%20strategy,particular%20adverse%20event(s).)

²⁰ REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) for TIRF (Transmucosal Immediate-Release Fentanyl)

²¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/index.cfm?event=RemsDetails.page&REMS=60>

²² La tolleranza è una forma di adattamento neurologico agli effetti della somministrazione cronica di oppioidi (essa è correlata alla necessità di incrementare la dose o ridurre gli intervalli di tempo da una somministrazione/un consumo all'altro).

giorno per almeno una settimana, secondo le linee dell'FDA.²³ Il *Journal of the American Medical Association (JAMA)* ha infatti riportato come “nella revisione dei documenti dell'FDA dal 2012 al 2017, i sondaggi condotti su 786 individui (...) 60 mesi dopo l'inizio del programma, hanno indicato che dal 34,6% al 55,4% dei pazienti a cui erano stati prescritti TIRF erano non tolleranti agli oppioidi”²⁴ (vedi Fig. 2). Allarmanti erano i dati riportati e le possibili conseguenze di abuso, morbilità e overdose. Il TIRF REMS modificato consiste quindi in un programma di distribuzione limitata dei medicinali TIRF, esso richiede che dottori, farmacie ambulatoriali e ospedaliere debbano essere certificate nel programma. Inoltre, i prescrittori hanno l'obbligo di documentare la tolleranza agli oppioidi con ogni prescrizione TIRF, valutando come questa cambi nel paziente in ogni dispensazione del medicinale. Per cui il programma “Require a new patient registry for use, along with other data sources to monitor for accidental exposure, misuse, abuse, addiction, and overdose”.

Osservando le misure adottate dall'FDA, diventa spontaneo chiedersi se i medici non sapessero, già dal 2011, quali fossero i rischi associati alla prescrizione di questi farmaci. Qual è il ruolo delle aziende farmaceutiche coinvolte nella vicenda? Quanto una prescrizione fatta a un paziente non tollerante agli oppioidi ha portato a conseguenze negative, quale l'abuso e la possibilità di ricorrere al mercato illegale? A quale domanda risponde la crescita della disponibilità di Fentanyl sul mercato illegale? Gli interrogativi sono molteplici, come le responsabilità; alcuni casi conclamati di denuncia a Big Pharma permettono di riflettere su come l'etica del profitto farmaceutico sempre più nuoccia alla salute pubblica.

Contenziosi della J&J

Nel 2019 la Johnson & Johnson, citata in giudizio da un giudice dell'Oklahoma, è stata ritenuta responsabile di alimentare l'epidemia di oppioidi nel paese. La decisione è stata presa dal giudice distrettuale della contea di Cleveland, Thad Balkman. L'azione legale era stata avviata nel 2017 dal procuratore generale dell'Oklahoma Mike Hunter, secondo cui, l'industria farmaceutica avrebbe attuato una campagna di disinformazione, rivolta ai medici meno consapevoli dei rischi dei medicinali. Hunter ha riportato che sono state 18 milioni le prescrizioni di oppiacei tra il 2015 e il 2018 nell'Oklahoma, dato allarmante considerando che lo stato si compone solo di una popolazione di 3,9 milioni di abitanti. Un altro dato di considerevole importanza è quello relativo al periodo tra il 2000 e il 2011, dove si è registrato come le visite del personale di vendita della J&J ai medici dell'Oklahoma ammonterebbero a 150 000. Nella sentenza il giudice aveva scritto come la J&J aveva promulgato “campagne di marketing fuorvianti, false e pericolose” che avevano “causato tassi di dipendenza in aumento esponenziale, morti per overdose”.²⁵

Nel 2019 si calcola che la J&J ha fornito il 60% degli ingredienti oppiacei utilizzati dalle aziende farmaceutiche per la produzione di oppioidi come l'*ossicodone*. La J&J aveva infatti stipulato dei contratti con i coltivatori di papavero in Tasmania. Anche una filiale della J&J, la Janssen Pharmaceutica, aveva prodotto i propri oppioidi come il cerotto a base di *fentanyl*.

Il caso citato assume una forte rilevanza considerando che è stata la prima causa contro un produttore di oppioidi ad essere stata processata. La sentenza prevedeva un pagamento di 572 milioni di dollari²⁶ per contrastare l'epidemia di oppioidi in Oklahoma²⁷. Questo pagamento fungerebbe da risarcimento dei costi sostenuti nel sistema sanitario, quelli sociali, quelli legati al calo della produttività e i costi per il sistema giudiziario²⁸. Nella causa erano imputate anche la Purdue Pharma e Teva Pharmaceuticals, che si erano però accordate per il pagamento di \$270 milioni e \$85 milioni rispettivamente.

²³ <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/questions-and-answers-fda-approves-class-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems-transmucosal#:~:text=FDA%20initially%20approved%20a%20shared,drugs%20in%20the%20opioid%20class.>

²⁴ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2725233>

²⁵ Jacqueline Howard, Wayne Drash, 2019, *Oklahoma wins case against drugmaker in historic opioid trial*, CNN Health, <https://edition.cnn.com/2019/08/26/health/oklahoma-opioid-trial-verdict-bn/index.html>

²⁶ Una cifra notevolmente inferiore rispetto ai 17 miliardi di dollari richiesti.

²⁷ Al seguente link l'esito della sentenza: <https://int.nyt.com/data/documenthelper/1660-oklahoma-opioid-trial-johnson-and-johnson/79f3fe55f5fa1a75bd48/optimized/full.pdf#page=1>

²⁸ Costi che secondo l'Agenzia federale per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) ammontano 78,5 miliardi di dollari sull'economia americana (2019).

Naturalmente la J&J ha rifiutato le tesi supportate e dichiarato di voler ricorrere all'appello per dimostrare la propria innocenza²⁹. Nel 2021 la corte suprema dell'Oklahoma, dopo il ricorso della J&J, ha respinto le tesi dello stato secondo cui l'azienda avrebbe violato le leggi sul "disturbo pubblico". Il giudice aveva infatti ritenuto gli imputati responsabili di una commercializzazione falsa e fuorviante sia dei farmaci che degli oppioidi in generale, condotta sufficiente per stabilire il primo elemento della legge sul disturbo pubblico dell'Oklahoma³⁰. Secondo i giudici d'appello però, l'interpretazione della legge dello stato non era adatta, questa decisione potrebbe essere un presagio per una risoluzione sfavorevole nei confronti delle cause avviate dai tribunali nazionali statunitensi contro le aziende produttrici di oppioidi.

Durante il processo, però, diversi sono i documenti e le ricerche che hanno provato la responsabilità delle aziende nell'overdose americana di questo secolo. Tra questi, alcuni hanno riportato i problemi derivanti dalla progettazione di studi clinici finanziati dai produttori di oppioidi e finalizzati all'aumento della prescrizione di oppioidi. I risultati³¹ degli studi realizzati da alcuni ricercatori dell'Università della California hanno evidenziato tre pratiche di ricerca allarmanti: "enriched enrollment, ghostwriting, and overstatement of research findings"³², ossia tecniche volte a promuovere un'immagine sicura degli oppioidi.

I rischi della sentenza d'appello del 2021 non possono però cancellare un caso pilota per molte altre azioni legali. Nell'ottobre 2019, infatti, la J&J e la filiale Janssen Pharmaceutica hanno pagato 20,4 milioni di dollari a due contee dell'Ohio³³. Mentre nel gennaio 2022 l'azienda ha accettato di pagare 5 miliardi di dollari in seguito a un accordo stipulato con governi locali, comuni e contee di 45 stati americani. L'accordo mira a risolvere migliaia di cause legali avviate contro aziende produttrici di oppioidi, in questo, i distributori hanno accettato di pagare fino a \$ 26 miliardi.

Gli illeciti della J&J non sono, però, confinati solo sul territorio americano. A confermare la teoria secondo cui l'azienda è molto distante da principi etici, come la salute generale e l'accesso ai farmaci per la popolazione, è la vicenda che l'ha riguardata in Olanda nel 2005. In tale data, infatti, la J&J con la filiale Janssen, avrebbe concluso un accordo anticoncorrenziale con l'azienda svizzera Novartis e la rispettiva filiale Sandoz. L'accordo prevedeva un ingresso ritardato del farmaco generico della Sandoz nel mercato olandese. Il generico era una versione più economica del farmaco originario a base di *fentanyl* della Janssen, la quale ravvisava la scadenza del proprio brevetto nel 2005. La vicenda è stata indagata dalla Commissione Europea (CE), la quale ha riportato come i pagamenti mensili alla Sandoz previsti dall'accordo, avrebbero superato il profitto che la stessa si aspettava di ottenere dalla vendita del Fentanyl generico. Durante i 17 mesi nei quali l'accordo è rimasto in vigore, i prezzi del Fentanyl della Janssen sarebbero rimasti molto alti e poco accessibili, violando l'art. 101 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea³⁴ che vieta gli accordi anticoncorrenziali. In seguito alle indagini, la CE ha imposto il pagamento di una multa di circa 10 milioni di euro alla J&J - JN e di 5.493.000 euro alla Novartis - Sandoz³⁵. Il comunicato della CE precisa inoltre che qualsiasi persona fisica o giuridica che si ritenga danneggiata dall'accordo, potrà agire in giudizio per ottenere un risarcimento³⁶.

²⁹ Sintesi delle argomentazioni legali della J&J

(https://www.factsaboutourprescriptionopioids.com/assets/pdfs/FindingsOfFactCOL_Filed073119.pdf)

³⁰ <https://oksenate.gov/sites/default/files/2019-12/os50.pdf>

³¹ Peer-Reviewed.

³² Gac, Brian W; Yakubi, Hanna; Apollonio, Dorie E, 2023, *Issues arising from the study design, conduct, and promotion of clinical trials funded by opioid manufacturers: a review of internal pharmaceutical industry documents*, <https://escholarship.org/uc/item/2t17c5tx#main>

³³ Joseph P. Williams, 2019, *Johnson & Johnson to Pay Ohio Counties \$20.4M Opioid Settlement*, U.S: News, <https://www.usnews.com/news/healthiest-communities/articles/2019-10-02/johnson-and-johnson-agrees-to-pay-ohio-counties-204m-opioid-settlement>

³⁴ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A12008E102>

³⁵ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_13_1233

³⁶ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO_13_531

La più grande sfida

Nel marzo 2023, Alejandro Mayorkas, segretario del Dipartimento per la sicurezza interna ha definito le overdosi da *fentanyl* “la più grande sfida che dobbiamo affrontare come Paese”³⁷. Gli effetti dell’ultima ondata di crisi da oppioidi iniziata con la prescrizione eccessiva di antidolorifici negli anni ’90 si sta manifestando con tutta la sua forza.

L’amministrazione Biden, tramite il Congresso, ha approvato una legislazione che rende più semplice per i medici prescrivere la buprenorfina³⁸ e ampliato i finanziamenti federali per approcci di riduzione del danno (scambio siringhe e distribuzione farmaci contro le overdosi).

Questo però non basta, le situazioni disastrose in alcune città come San Francisco lo testimoniano, l’epidemia di *fentanyl* lascia morti sulle strade ogni anno³⁹.

Questo non basta, finché le aziende farmaceutiche saranno lasciate libere di speculare sulla vita delle persone.

³⁷ Nick Miroff, 2023, *Fentanyl is “the single greatest challenge we face as a country”*, DHS secretary, The Washington Post.

³⁸ Farmaco utilizzato nel trattamento delle persone con dipendenza da oppioidi.

³⁹ Kevin Fagan, 2023, *San Francisco street horror only grows as drug overdose numbers spike*, San Francisco Chronicle. Aldo Toledo, 2023, *Overdose drug deaths drop but S.F. still on track for worst year*, San Francisco Chronicle.

STORY OF FENTANYL: Rapid Onset Opioids (ROOs)







Formulation	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Nasal Solution	FREE FENTANYL Oral Solution
Route of Administration	 Buccal Lozenge	 Buccal Tablet	 Buccal Film	 Sublingual Tablet	 Intranasal Spray	 Sublingual Spray
Administration Time Requirements	Consumed over 15 min	Disintegration takes 14–25 min	Dissolves within 15–30 min	1–5 min	Seconds	Seconds
Bioavailability	50%	65%	71%	54%	Est 60%	76%
Onset of Action (mins)	10-15	15 minutes	15 minutes	10 minutes	10 minutes	5 minutes
Dosage Strengths (mcgs)	6 strengths	5 strengths	5 strengths	6 strengths	4 strengths	7 strengths

Figura 1. Alcune proprietà e caratteristiche dei prodotti oppioidi a rapida insorgenza attualmente disponibili e in fase di sviluppo (Theodore H. Stanley, 2014, *The Fentanyl Story*, *The Journal of Pain*).

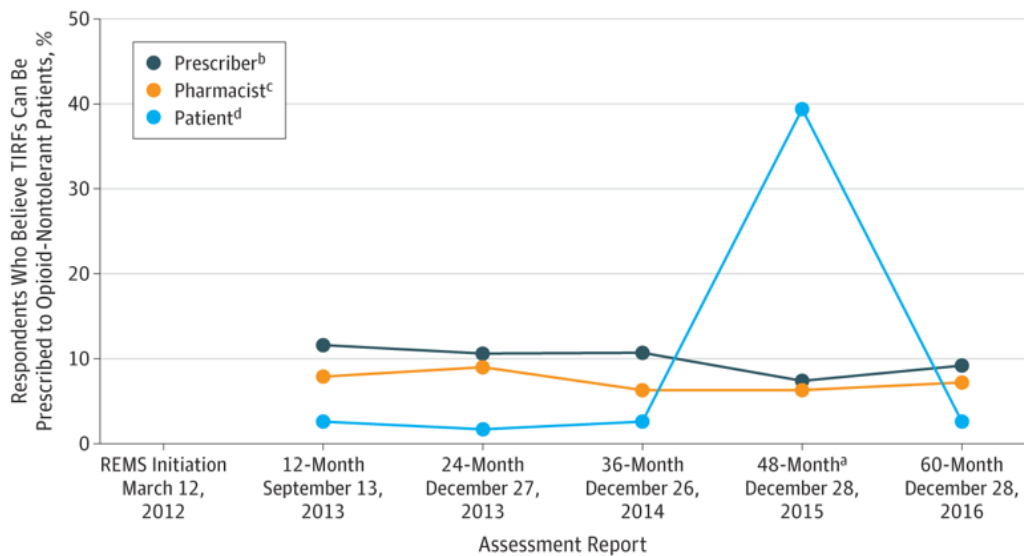


Figura 2. Farmacisti, prescrittori e pazienti che credono che il TIRF possa essere prescritto a pazienti non tolleranti agli oppioidi, stime basate sulle indicazioni dei tassi di tolleranza agli oppioidi e azioni associate della FDA (fonte nota 14).

Purdue Pharma: l'OxyContin

Una breve introduzione: il principio attivo

Sul foglietto illustrativo dell'OxyContin, recuperabile dal sito della Banca dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa), si può leggere che si tratta di compresse che “*contengono il principio attivo ossicodone che è un potente analgesico (antidolorifico) appartenente ad un gruppo di medicinali chiamati oppioidi*”⁴⁰.

Cos'è, dunque, l'ossicodone?

Prima di proseguire, è necessario fare chiarezza sulla terminologia. Nel linguaggio quotidiano, i termini “oppiaceo” e “oppioido” vengono ormai utilizzati come sinonimi: in realtà, è bene specificare che i due, oltre a svolgere una funzione sintattico-grammaticale diversa – il primo è un aggettivo, il secondo un nome – non sono propriamente interscambiabili. Viene definita oppiacea una sostanza o preparazione farmaceutica *strutturalmente* correlata a prodotti ritrovati nell'oppio [tra queste, la morfina]. Il termine oppioido, invece, è un termine-ombrello utilizzato per indicare sostanze e farmaci (naturali, semisintetici o sintetici) ad *azione morfinosimile*; in generale, ha un significato più ampio di oppiaceo⁴¹. Semplificando, le sostanze oppiacee sono quelle che hanno una forma chimica simile alla morfina; mentre gli oppioidi sono sostanze che, indipendentemente dalla loro struttura, svolgono la stessa azione della morfina. A questo punto, è bene distinguere tra oppioidi endogeni e oppioidi esogeni: i primi sono sostanze prodotte naturalmente nel corpo, come le endorfine, le encefaline; i secondi, sono farmaci.

L'ossicodone è un oppiaceo semi-sintetico – vale a dire prodotto a partire dalla morfina - agonista puro senza proprietà antagoniste e che ha un'affinità per i recettori oppioidi κ , μ e δ del cervello e del midollo spinale. In linea molto generale e senza alcuna pretesa, cercherò di semplificare quanto appena riportato: i suddetti recettori vengono attivati dall'ossicodone riducendo in questo modo il rilascio di trasmettitori eccitatori coinvolti nella neurotrasmissione del dolore. È stato dimostrato che l'azione dell'ossicodone è 1,5 volte potente rispetto alla morfina.⁴²

Oggi: oppiacei e oppioidi in Italia

L'Aifa include l'OxyContin, insieme ad altri farmaci a base di ossicodone, nella cosiddetta “classe A”⁴³: un gruppo di farmaci il cui prezzo può essere rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale. Pertanto, questi medicinali, previa presentazione dell'apposita ricetta medica, possono essere dispensati - interamente o parzialmente, a seconda dei casi - a carico dello Stato. Un report della Società italiana di Farmacologia (SiF) pubblicato su Quotidiano Sanità (2017) definisce infatti gli oppiacei analgesici “*indispensabili per il trattamento del dolore causato dal cancro, dall'AIDS, da malattie cardiovascolari, respiratorie croniche, diabete, parto, dalla chirurgia, da danni o traumi e altre condizioni o situazioni*”.⁴⁴

Negli ultimi anni è andata diffondendosi nella classe medica una vera “cultura della terapia del dolore”, istituzionalizzata dalla legge 38/2010. Si tratta di una *legge quadro*, tra le prime adottate in Europa, che ha incontrato il consenso dei professionisti, degli esperti, delle organizzazioni no profit e del volontariato, che

⁴⁰https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002600_034435_FL.pdf&sys=m0b113

⁴¹Treccani; <https://www.unife.it/medicina/lm.medicina/studiare/minisiti/farmacologia/materiale-didattico/2017-18/neurofarmacologia/07oppioidi#:~:text=Oppioidi%3A%20sostanze%20che%2C%20indipendentemente%20dalla,termine%20impropriamente%20associato%20agli%20oppioidi>

⁴² <https://www.unife.it/medicina/lm.medicina/studiare/minisiti/farmacologia/materiale-didattico/2017-18/neurofarmacologia/07-oppioidi>

⁴³ <https://www.aifa.gov.it/ricerca-aifa?searchKeywords=oxycontin>

⁴⁴ *Trattamento del dolore cronico in Italia: appropriatezza terapeutica con oppiacei e timore di addiction: situazione italiana vs USA* a cura dei Proff. Diego Fornasari, Gilberto Gerra, Sabatino Maione, Guido Mannaioni (coordinatore), Alessandro Mugelli, Daniela Parolaro, Patrizia Romualdi (coordinatore) e Paola Sacerdote (2017), pag.9

hanno attivamente contribuito alla sua definizione⁴⁵. La norma impegna il Sistema a *tutelare e garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, come definito dall'articolo 2, comma 1, lettera c).*⁴⁶

La famiglia Sackler

L'OxyContin viene messo in commercio nel 1996 dalla Purdue Pharma, una casa farmaceutica a *conduzione familiare*. Quella che verrà raccontata è una storia di denaro e potere, una storia che tutt'oggi risuona grazie alle più famose piattaforme di streaming, e che ha per protagonisti una delle famiglie più potenti e ricche degli Stati Uniti: i Sacklers.

Secondo quanto riportato da Forbes, per l'anno 2020 la famiglia Sackler si collocava al trentesimo posto nella classifica delle famiglie più ricche degli Stati Uniti, con un patrimonio netto pari a 10.8 miliardi di dollari. E pensare che, solo cinque anni prima, ammontava a 14 miliardi: una ripida caduta in *basso*⁴⁷.

Per decenni, il loro nome è stato associato a cospicue donazioni al mondo delle arti e delle scienze e ha a lungo decorato le pareti di prestigiose istituzioni americane e d'oltreoceano: dal Metropolitan Museum of Art di New York al Louvre di Parigi, dalla Scuola di medicina di Tel Aviv al Museo archeologico di Pechino. Dopo che il caso OxyContin ha raggiunto la copertura mediatica che meritava, sono state numerose le manifestazioni per chiedere la rimozione del nome Sackler da alcune delle stesse gallerie. Molte di queste proteste, tra cui ricordiamo quelle di Parigi (Museo del Louvre)⁴⁸ e Boston (Harvard Museum)⁴⁹, promosse dal collettivo P.A.I.N. (Prescription Addiction Intervention Now), fondato e guidato dalla fotografa e attivista Nan Goldin. Si tratta di un'artista dallo straordinario talento che recentemente ha collaborato alla realizzazione di *"Tutta la bellezza e il dolore"* (All the beauty and the bloodshed, 2022), un docufilm – premiato con il Leone d'Oro alla 79esima Mostra del Cinema di Venezia - della regista americana premio Oscar Laura Poitras che racconta proprio la lotta militante della Goldin contro la Purdue Pharma – di cui lei stessa è caduta vittima.

Tra i personaggi principali della vicenda c'è Arthur M. Sackler, colui che ha posto le basi *dell'impero del dolore*⁵⁰. Un articolo del The Washington Post del 1987, anno della sua morte, lo ricorda come *"uno psichiatra che ha fatto una fortuna nella pubblicità e nell'editoria (...)"*⁵¹. Nato a Brooklyn nel 1913, è il primo dei tre figli di Isaac e Sophie Sackler, ebrei emigrati a New York dall'Austria e dalla Polonia prima della Grande Guerra. Per pagarsi gli studi di medicina, nel 1942 cominciò a lavorare come copywriter presso la William Douglas McAdams, una piccola agenzia pubblicitaria specializzata proprio nel settore medico⁵². Dopo essersi laureato, rilevò l'agenzia e rivoluzionò l'intero settore creando un nuovo modo di pubblicizzare – e quindi vendere – i farmaci.

I medici erano il suo target e le riviste mediche la sua arma. Inseriva annunci pubblicitari esaltanti nelle riviste e le distribuiva negli studi medici. Vedendo che i medici erano influenzati soprattutto dai loro colleghi, cominciò ad arruolarne di importanti per sostenere i suoi prodotti e a citare studi scientifici che, tuttavia, spesso erano sottoscritti dalle stesse aziende farmaceutiche.

Grazie a questa sua tecnica, ad esempio, Arthur Sackler aiutò la Pfizer a inserirsi nel settore dei farmaci con prescrizione: in sei anni, l'azienda aumentò la sua forza-vendita del 160% (da 8 agenti nel 1950 a 2000 nel

⁴⁵ https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3755&area=curePalliativeTerapiaDolore&menu=legge#:~:text=La%20legge%2038%2F2010%20impegna,inadeguate%20ai%20fini%20della%20stabilizzazione

⁴⁶ Legge 15 marzo 2010, n.38, Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana

⁴⁷ <https://www.forbes.com/profile/sackler/?list=families&sh=6398a815d631>

⁴⁸ "Artist Nan Goldin protests against Sackler wing at the Louvre" (2019), The Guardian

⁴⁹ "Cambiate il nome di quel museo". Gli attivisti dell'artista Nan Goldin protestano a Harvard" (2023), Artribune

⁵⁰ Riferimento al libro "L'impero del dolore", di Patrick Radden Keefe

⁵¹ "Arthur Sackler dies at 73" (1987), The Washington Post

⁵² "The family that built an Empire of Pain" (2017), The New Yorker

1956)⁵³. Negli anni Sessanta rese popolari moltissimi medicinali, come il Librium e il Valium, dei tranquillanti, che pubblicizzò nella sua rivista ‘Medical Tribune.’ Solo negli Stati Uniti, il Medical Tribune era letto da circa seicento medici. Considerando l’epoca, era una copertura mediatica non indifferente.

La Purdue Pharma

Nel 1952, Arthur e i suoi fratelli, Raymond e Mortimer – anche loro medici specializzati in psichiatria – acquistarono una piccola azienda farmaceutica, la Purdue Frederick Company. Nonostante ognuno dei tre possedesse un terzo della compagnia, Arthur, impegnato nel suo business già ben avviato, lascerà che siano i suoi fratelli a gestirla. Dopo la morte del *patriarca* – così, dichiarerà l’avvocato dei figli di Arthur, si considerava e veniva considerato dalla famiglia – verrà venduta a Raymond e Mortimer. In origine, la compagnia si occupava della vendita di lassativi e prodotti per il cerume.

Nel 1971, entrò in scena un nuovo membro della famiglia Sackler: Richard, figlio di Raymond, che seguì tradizione di famiglia e si laureò in medicina. Negli anni Ottanta, la Purdue riscosse notevole successo dalla vendita di un nuovo e innovativo antidolorifico chiamato MS Contin, una compressa di morfina con una formula brevettata a rilascio prolungato: vale a dire che il farmaco si scioglieva gradualmente nell’organismo nel corso di alcune ore. Il termine ‘Contin,’ infatti, era un’abbreviazione di *continuo*. Nel giro di poco tempo, MS Contin divenne un vero bestseller, con un ricavato annuo pari a 400 milioni di dollari. Parallelamente, nei primi anni Novanta, la Purdue cominciò a sperimentare un nuovo farmaco che subentrerà a MS Contin una volta scaduto il suo brevetto: l’OxyContin.

L’OxyContin

La fase II del trial clinico dell’OxyContin, l’inizio della sperimentazione sull’uomo, fu effettuata su una popolazione composta da 133 pazienti, sia maschi che femmine, dai 18 anni in su e a cui era stata diagnosticata la osteoartrite. Si tratta di una patologia cronica causata dal progressivo consumarsi della cartilagine che ricopre le articolazioni, in particolare quelle su cui grava il peso del corpo⁵⁴. Nella popolazione, di età media di 62 anni, le principali diagnosi riguardavano osteoartriti al ginocchio (46%) e alle vertebre lombari (31%)⁵⁵. Una deviazione non indifferente dato che, fino ad allora, gli oppioidi venivano prescritti principalmente per trattare dolori post-operatori e *‘cancer-pain.’*

Il reclutamento dei pazienti comincia nel 1993, lo stesso anno in cui Elisabeth Rosenthal, dottoressa e giornalista, pubblica sul The New York Times un articolo intitolato “Patients in Pain Find Relief, Not Addiction, in Narcotics”⁵⁶. L’autrice racconta storie di persone normali che grazie agli oppioidi hanno potuto prendere di nuovo in mano la loro vita normale: ad essere costante, cronica, non è più il dolore fisico ma la paura che la notizia si diffonda. La “medicina convenzionale” – così viene chiamata –, che associa il consumo di oppioidi al rischio di diventarne dipendente, è complice della diffusione di uno stereotipo per cui chi assume oppioidi diventa, in automatico, un tossico. Tra i medici che vengono citati nell’articolo per sfatare questo *medical myth*, compare il nome Russell Portenoy, uno specialista del dolore al Memorial Sloan Kettering di Cancer Center di New York, il cui nome è da tenere bene a mente. “*C’è una letteratura crescente che mostra che questi farmaci possono essere utilizzati per un lungo periodo, con pochi effetti collaterali e che la dipendenza e l’abuso non sono un problema*”⁵⁷, sostiene Portenoy.

La sperimentazione fu condotta con la tecnica del ‘doppio-cieco’: casualmente, i partecipanti vennero assegnati a tre gruppi, di cui uno avrebbe assunto due compresse di placebo, l’altro due compresse da 10 mg cadauna di ossicodone ‘a rilascio prolungato’ a distanza di 12h l’una dall’altra; l’ultimo una compressa di placebo e una di ossicodone – per una durata complessiva di quattordici giorni. Su 133 pazienti, solo 63

⁵³ <https://www.forbes.com/sites/alexmorrell/2015/07/01/the-oxycontin-clan-the-14-billion-newcomer-to-forbes-2015-list-of-richest-u-s-families/?sh=7495bd5b75e0>

⁵⁴ <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/o/osteoartrosi>

⁵⁵ <https://www.statnews.com/2019/12/03/oxycontin-history-told-through-purdue-pharma-documents/>

⁵⁶ “Patients in Pain Find Relief, Not Addiction, in Narcotics” (1993), The New York Times

⁵⁷ *ibidem*

completarono il trial con successo. I restanti 70 cessarono il trattamento prematuramente: 39 perché lo trovarono inefficace; 28 sperimentarono effetti avversi legati al trattamento; 2 violarono i protocolli vigenti; 1 per 'altri motivi', non esplicitati. Nonostante più della metà dei reclutati abbandonarono lo studio precocemente, l'ossicodone fu dichiarato efficace per la cura del dolore cronico legato all'osteoartrite. Le domande sorgono spontanee: perché la sperimentazione non è stata interrotta? Perché l'ossicodone non è stato messo a confronto con altri antidolorifici già presenti sul mercato? Perché non sono stati effettuati *studi approfonditi* sul possibile rischio di dipendenza? D'altronde, come già detto, era ben noto che, quando si parla di oppioidi, la dipendenza è un aspetto da tenere bene in considerazione.

Nel 1995, la FDA approvò l'uso dell'OxyContin per il trattamento di dolore moderato-forte. Non solo, come riportato da Patrick Radden Keefe sul The New Yorker, la FDA annunciò che l'OxyContin era più sicuro degli antidolorifici rivali, perché il meccanismo del rilascio prolungato, brevettato dalla stessa Purdue Pharma ai tempi dell'MS Contin, era più affidabile nel ridurre il rischio di abuso. David Kessler, che all'epoca dirigeva la FDA, affermò successivamente di non essere stato coinvolto nell'approvazione. L'esaminatore che supervisionò il processo, il Dr. Curtis Wright, lasciò l'agenzia poco dopo. Due anni dopo fu assunto dalla Purdue. Insomma, senza incontrare grossi ostacoli, nel 1996 l'Oxycontin fu messo in commercio.

La strategia⁵⁸

L'azienda reclutò una squadra di migliaia di rappresentanti, li formò e li armò con documenti che evidenziavano i benefici del farmaco. Il target? I medici. Con la complicità della FDA, che sdoganò il binomio oppioidi – '*cancer pain*,' la strategia di Arthur continuava a dare i suoi frutti.

Tra il 1996 e il 2001, Purdue ha organizzato oltre 40 conferenze nazionali sul dolore in resort cinque stelle in Florida, Arizona e California. Più di 5.000 professionisti sanitari vi hanno partecipato a spese della Purdue. Tra i relatori della conferenza c'era il già citato Dr. Russel Portenoy, che decantava le meraviglie del nuovo farmaco. "*La dipendenza e l'abuso non sono un problema,*" disse pochi anni prima. Non ci stupisce sapere che il centro presso cui era impiegato il dottor Portenoy ha ricevuto cospicue donazioni dalla Purdue. In un articolo del The Wall Street Journal del 2012, Portenoy "*is having second thoughts*", dice di essersi ricreduto e a malincuore ammette di riconoscersi tra i responsabili della diffusione di informazioni fuorvianti in merito agli oppioidi da lui sponsorizzati (oltre ad OxyContin, ricordiamo Vicodin e Percocet)⁵⁹.

Un altro elemento chiave della strategia di marketing di Purdue consisteva nella profilazione dei medici, una tecnica ricorrente tra le Big Pharma. La Purdue realizzò profili dettagliati dei medici a livello nazionale, descrivendo i loro modelli di prescrizione, al fine di influenzarne le abitudini prescrittive. Attraverso questi profili, l'azienda era in grado individuare i maggiori prescrittori di oppioidi: era a loro che si rivolgeva.

La Purdue aveva inoltre organizzato un sistema di bonus per incoraggiare i suoi rappresentanti a incrementare la vendita dell'OxyContin. Nel 2001, oltre allo stipendio annuale medio di 55.000 dollari, i bonus annuali ammontavano in media a 71.500 dollari, creando una forbice che andava da 15.000 a quasi 240.000 dollari. Quell'anno Purdue ha pagato ai suoi rappresentanti 40 milioni di dollari in bonus di incentivo alle vendite.

Purdue ha promosso "aggressivamente" l'uso degli oppioidi per il "mercato del dolore non maligno". Un mercato molto più ampio di quello del dolore correlato al cancro, il mercato del dolore non correlato al cancro costituiva l'86% del mercato totale degli oppioidi nel 1999. La promozione dell'OxyContin da parte di Purdue per il trattamento del dolore non correlato al cancro ha contribuito ad aumentare di quasi dieci volte le prescrizioni di OxyContin per questo tipo di dolore, da circa 670.000 nel 1997 a circa 6,2 milioni nel 2002,

⁵⁸ American Public Health Association, '*The Promotion and Marketing of Oxycontin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy*', Art Van Zee, 2011.

⁵⁹ "*A Pain-Drug Champion has second thoughts*" (2012), The Wall Street Journal

mentre le prescrizioni per il dolore correlato al cancro sono aumentate di circa quattro volte nello stesso periodo.

La Purdue non puntò tutto solo sui medici. Ha infatti indirizzato gran parte del suo marketing direttamente ai pazienti attraverso opuscoli, video, pubblicità e Internet. Fornì informazioni ai medici e ai consumatori attraverso un'associazione apparentemente indipendente chiamata "Partners Against Pain" (PAP), che sosteneva di essere un'alleanza di pazienti, assistenti e fornitori di assistenza sanitaria, ma che in realtà era una "Astroturf"⁶⁰. Purdue, infatti, deteneva i diritti d'autore del sito web della PAP e fece delle brochure firmate PAP un mezzo per pubblicizzare l'innocuità dell'OxyContin.

Una storia senza fine

Come riportato sul sito del CDC, dal 1999 al 2021 gli oppioidi hanno causato circa 400.000 morti⁶¹.

Già nei primi anni 2000, visti gli enormi profitti derivanti dalla vendita dell'Oxycontin e le sempre più numerose morti che stava causando, la Purdue Pharma iniziò ad essere tenuta d'occhio da FDA e DEA. Ripercorreremo in breve le varie vicissitudini legali negli anni, fino ad oggi.

Nel 2003, la FDA denuncia la Purdue Pharma per la diffusione d'informazioni fuorvianti e incomplete sull'Oxycontin. Dopo anni di negazioni, nel 2007 la Purdue Pharma – *non* la famiglia Sackler – si dichiara colpevole di fronte le tre accuse di marketing ingannevole. All'azienda viene quindi ordinato di cambiare rotta, di smettere di diffondere informazioni false sull'OxyContin e sui rischi correlati al suo consumo.

Quando la Purdue Pharma fu portata in tribunale, i Sackler non si fecero vedere. Richard Sackler si rimosse dalla carica di presidente di Purdue Pharma. Rimarrà come co-presidente per evitare il più possibile lo scrutinio pubblico e legale. Quando Purdue Pharma stava affrontando le accuse di "misbranding" dei suoi oppioidi, l'obiettivo dell'azienda era proteggere la famiglia. La Purdue ha patteggiato per il pagamento di 600 milioni di dollari tra multe e risarcimenti. Inoltre, tre dirigenti della Purdue Pharma, tra cui il suo presidente e il suo avvocato di punta, si sono dichiarati oggi colpevoli a titolo individuale di misbranding, una violazione penale. Hanno accettato di pagare un totale di 34,5 milioni di dollari di multa⁶². Sembra quasi un investimento strategico, considerando che per i successivi dieci anni continuerà indefessa a guadagnare milioni, se non miliardi, dalla vendita dell'OxyContin.

Dopo che otto Stati hanno fatto causa all'azienda per marketing ingannevole, nel 2019 la Purdue concorda un accordo di bancarotta. Un accordo che prevede il pagamento di 6 miliardi di dollari, dilazionato in 18 anni: una parte del denaro verrebbe investita nella lotta contro l'epidemia di oppioidi, un'altra sarebbe destinata al risarcimento delle vittime e delle famiglie. Per di più, Purdue Pharma cesserebbe di esistere e al suo posto verrebbe creata una nuova società, Knoa Pharma. Knoa Pharma svilupperebbe e distribuirebbe trattamenti per la dipendenza da oppioidi e farmaci per l'inversione dell'overdose, continuando a produrre i prodotti Purdue Pharma, tra cui l'OxyContin. Tutto ciò a patto che ai membri della famiglia Sackler venga garantita l'immunità da tutte le altre cause civili (ma non penali). L'uso del condizionale non è casuale: il 10 agosto 2023 la Corte Suprema ha sospeso la procedura di liquidazione fallimentare, a fronte di una petizione del US Trustee Program⁶³ – un'ala del Dipartimento di Giustizia responsabile della supervisione delle procedure di bancarotta.

Pochi giorni fa, lunedì 4 dicembre, la Corte Suprema si è riunita per sentire le motivazioni del US Trustee, fortemente contrario all'immunità civile della famiglia Sackler – "un abuso del protocollo".⁶⁴

⁶⁰ La 'AstroTurf' è una filiale americana di SportGroup che produce erba artificiale per superfici da gioco negli sport.

⁶¹ <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/OD-death-data.html>

⁶² "In Guilty Plea, OxyContin Maker to Pay \$600 Million" (2007), The New York Times

⁶³ "Supreme Court blocks \$6 billion opioid settlement that would have given the Sackler family" (2023), CNN

⁶⁴ "US Supreme Court scrutinizes controversial opioid crisis settlement that would give Sackler family immunity" (2023), CNN

Purtroppo, non è ancora possibile chiudere la storia con un lieto fine, ammesso che un lieto fine ci sarà. Si pone, per così dire, un quesito morale degno delle aule delle facoltà di filosofia: accettare il denaro e dimenticarsi della faccenda o assistere alla disfatta di una famiglia in un'aula di tribunale?

Conclusione

Nel tentativo di evitare che le nostre analisi fossero eccessivamente influenzate da pareri e simpatie personali, abbiamo pensato di lasciare alle nostre riflessioni un breve spazio alla fine.

Quelle che abbiamo riportato sono storie molto diverse fra loro: da un lato, l'impersonale colosso Johnson & Johnson, azienda ormai ben nota a tutti, e, dall'altro, una potente famiglia che lotta contro il destino del dimenticatoio. Queste due storie, tuttavia, hanno un elemento in comune: l'avidità. La consapevolezza che sia il denaro, insieme all'ingordo desiderio di accumularne sempre di più, a muovere i fili di queste e molte altre vicende, purtroppo, non ci stupisce affatto. E' questa nostra apatia che ci spaventa.

Adesso che siamo qui a cercare di mettere la parola fine al nostro elaborato, non possiamo che lasciarci sopraffare dalla banalità della speranza: troppo disilluse per sperare in un mondo migliore, speriamo almeno che ci siano sempre persone pronte a smascherare l'ingiustizia e a metterci la faccia. Da queste non potremo mai smettere di imparare.

Bibliografia e sitografia

Bibliografia - **Introduzione**

- James Nachtwey e Andrew Sullivan, 2018, *Overdose Americana*, Internazionale 1253.
- Zelaya CE, Dahlhamer JM, Lucas JW, Connor EM. Chronic pain and high-impact chronic pain among U.S. adults, 2019. NCHS Data Brief 2020;390:1–8.
- Kendal Orgera and Jennifer Tolbert, 2019, *The Opioid Epidemic and Medicaid's Role in Facilitating Access to Treatment*, KF. Online
- Aaron P. Mitchell, Niti U. Trivedi, Renee L. Gennarelli, Susan Chimonas, Sara M. Tabatabai, Johanna Goldberg, Luis A. Diaz, Deborah Korenstein, Are Financial Payments from the Pharmaceutical Industry Associated with Physician Prescribing? A Systematic Review, Published 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8315858/>.
- Aaron Kessler, Elizabeth Cohen and Katherine Grise, CNN Video by Elizabeth Cohen and John Bonifield, CNN, 2018, CNN Exclusive: The more opioids doctors prescribe, the more money they make, CNN Health, <https://edition.cnn.com/2018/03/11/health/prescription-opioid-payments-erprise/index.html>.
- Andrea Lopes Pegna, *Corruzione letale. L'epidemia da oppioidi negli USA*, Pubblicato 2019, <https://www.saluteinternazionale.info/2019/09/corruzione-letale-oppioidi-negli-usa/>.
- Carla E Zelaya, James M Dahlhamer, Jacqueline W Lucas, Eric M Connor, *Chronic Pain and High-impact Chronic Pain Among U.S. Adults*, Published 2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33151145/>.
- Deborah Dowell, Kathleen R. Ragan, Christopher M. Jones, Grant T. Baldwin, Roger Chou, 2022, *CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States*, CDC Recommendations and Reports, <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7103a1.htm>.
- James Nachtwey e Andrew Sullivan, 2018, *Overdose Americana*, Internazionale 1253.
- Kendal Orgera and Jennifer Tolbert, *The Opioid Epidemic and Medicaid's Role in Facilitating Access to Treatment*, Published 2019, <https://www.kff.org/medicaid/issue-brief/the-opioid-epidemic-and-medicaids-role-in-facilitating-access-to-treatment/>
- Scott E. Hadland, Ariadne Rivera-Aguirre, Brandon D. L. Marshall, Magdalena Cerdá, 2019, *Association of Pharmaceutical Industry Marketing of Opioid Products With Mortality From Opioid-Related Overdoses*, JAMA.
- Susan Jaffe, 2019, *Doctors arrested in US crackdown on illegal opioids*, The Lancet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30936-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30936-5/fulltext).

Sitografia - **Introduzione**

- https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/Guidelines_At-A-Glance-508.pdf.
- <https://www.justice.gov/opa/pr/doctor-convicted-illegally-distributing-opioids-and-other-drugs>.
- <https://injuryfacts.nsc.org/home-and-community/safety-topics/drugoverdoses/data-details/>.
- <https://wonder.cdc.gov/wonder/help/mcd.html#> (dataset CDC).

Bibliografia – **Johnson & Johnson: il fentanyl**

- Aldo Toledo, 2023, *Overdose drug deaths drop but S.F. still on track for worst year*, San Francisco Chronicle.
- ANSA, 2013, *Ue: 16 mln multa da antitrust a Johnson & Johnson e Novartis*, https://www.ansa.it/europa/notizie/rubriche/consumatori/2013/12/10/Ue-16-mln-multa-antitrust-Johnson-Johnson-Novartis_9758299.html

- Brian Mann, 2022, *4 U.S. companies will pay \$26 billion to settle claims they fueled the opioid crisis*, NPR, <https://www.npr.org/2022/02/25/1082901958/opioid-settlement-johnson-26-billion>
- Centre for Disease Control and Prevention website, National Vital Statistic System, 2023, “Provisional Drug Overdose Death Counts”, <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>
- Curtis Florence, Feijun Luo, Ketra Rice, 2017, *The economic burden of opioid use disorder and fatal opioid overdose in the United States*, Elsevier.
- DAILYMED, 2008, *DRUG LABEL INFORMATION, LABEL: sublimaze- fentanyl citrate injection, solution*, <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8944ea18-016e-4971-876d-2365fac190ea>
- European Commission, Press release, Brussels, 10 December 2013, *Antitrust: Commission fines Johnson & Johnson and Novartis € 16 million for delaying market entry of generic pain-killer fentanyl*, https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_13_1233
- FDA, 2020, *Questions and Answers: FDA approves a class Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for transmucosal immediate-release fentanyl (TIRF) medicines*, <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/questions-and-answers-fda-approves-class-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems-transmucosal#:~:text=FDA%20initially%20approved%20a%20shared,drugs%20in%20the%20opioid%20class>
- FDA, 2020, *Transmucosal Immediate-Release Fentanyl (TIRF) Medicines*, <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/transmucosal-immediate-release-fentanyl-tirf-medicines>
- FDA, 2023, *From Our Perspective | Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) Part 2 - Implementation: Challenges and Opportunities*, [https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/our-perspective-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems#:~:text=Risk%20evaluation%20and%20mitigation%20strategy,particular%20adverse%20event\(s\).](https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/our-perspective-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems#:~:text=Risk%20evaluation%20and%20mitigation%20strategy,particular%20adverse%20event(s).)
- Forbes, 2019, *Johnson & Johnson Ordered To Pay \$572 Million In Landmark Opioid Case*, <https://www.forbes.com/sites/rachelsandler/2019/08/26/johnson--johnson-ordered-to-pay-572-million-in-landmark-opioid-case/>
- Gac, Brian W; Yakubi, Hanna; Apollonio, Dorie E, 2023, *Issues arising from the study design, conduct, and promotion of clinical trials funded by opioid manufacturers: a review of internal pharmaceutical industry documents*, <https://escholarship.org/uc/item/2t17c5tx#main>
- Il sole 24 ore, 2019, *Johnson & Johnson responsabile crisi oppioidi: multa da 572 milioni*, <https://www.ilssole24ore.com/art/johnson-johnson-responsabile-crisi-oppioidi-multa-572-milioni-dollar-ACgd4Qg>
- Jacqueline Howard and Wayne Drash, CNN, 2019, *Oklahoma wins case against drugmaker in historic opioid trial*, CNN Health, <https://edition.cnn.com/2019/08/26/health/oklahoma-opioid-trial-verdict-bn/index.html>
- James Black, 2005, *A Personal Perspective on Dr. Paul Janssen*, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm040195b#>
- Jan Hoffman, 2019, *Johnson & Johnson Ordered to Pay \$572 Million in Landmark Opioid Trial*, The New York Times, <https://www.nytimes.com/2019/08/26/health/oklahoma-opioids-johnson-and-johnson.html?action=click&module=RelatedLinks&pgtype=Article>
- Jan Hoffman, 2021, *Oklahoma Supreme Court Throws Out \$465 Million Opioid Ruling Against J. & J.*, The New York Times, <https://www.nytimes.com/2021/11/09/health/oklahoma-supreme-court-johnson-johnson-opioids.html>
- Jeffrey Eric Rollman, James Heyward, Lily Olson, Peter Lurie, Joshua Sharfstein, G. Caleb Alexander, 2019, *Assessment of the FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Transmucosal Immediate-Release Fentanyl Products*, JAMA, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2725233>

- Johnson & Johnson website, 2019, *Johnson & Johnson To Appeal Flawed Opioid Judgment in Oklahoma*, <https://www.jnj.com/johnson-johnson-to-appeal-flawed-opioid-judgment-in-oklahoma>
- Joseph P. Williams, 2019, *Johnson & Johnson to Pay Ohio Counties \$20.4M Opioid Settlement*, U.S: News, <https://www.usnews.com/news/healthiest-communities/articles/2019-10-02/johnson-and-johnson-agrees-to-pay-ohio-counties-204m-opioid-settlement>
- Josh Katz, Margot Sanger-Katz, Eileen Sullivan, 2023, *Some Key Facts About Fentanyl*, The New York Times.
- Katarzyna Kuczyńska, Piotr Grzonkowski, Łukasz Kacprzak, Jolanta B. Zawilska, Agosto 2018 “*Abuse of fentanyl: An emerging problem to face*”, Forensic Science International.
- Kevin Fagan, 2023, *San Francisco street horror only grows as drug overdose numbers spike*, San Francisco Chronicle.
- La Repubblica, 2019, *Usa, Johnson & Johnson "responsabile per epidemia da oppiacei". Chiesto maxi risarcimento*, https://www.repubblica.it/esteri/2019/08/27/news/usa_johnson_johnson_responsabile_per_epidemia_da_oppiacei_chiesto_maxi_risarcimento-234428293/
- Lenny Bernstein, 2019, *Johnson & Johnson ordered to pay \$572 million for its role in Oklahoma’s opioid crisis*, The Washington Post, https://www.washingtonpost.com/health/johnson-and-johnson-is-responsible-for-fueling-oklahomas-opioid-crisis-judge-rules-in-landmark-case/2019/08/26/ed7bc6dc-c7fe-11e9-a4f3-c081a126de70_story.html
- Nate Raymond, Jonathan Stempel, 2019, *Oklahoma judge reduces Johnson & Johnson opioid payout to \$465 million*, REUTERS, <https://web.archive.org/web/20230324141220/https://www.reuters.com/article/us-usa-opioids-litigation-oklahoma/oklahoma-judge-reduces-johnson-johnson-opioid-payout-to-465-million-idUSKBN1XP27F>
- Nate Raymond, 2021, *U.S. state officials urge support for landmark \$26 bln opioid settlement*, REUTERS, <https://www.reuters.com/legal/litigation/drug-distributors-jj-reach-landmark-26-bln-opioid-settlement-2021-07-21/>
- Nate Raymond, 2022, *Most U.S. local governments opt to join \$26 bln opioid settlement*, REUTERS, <https://www.reuters.com/world/us/most-us-local-governments-opt-join-26-bln-opioid-settlement-2022-01-26/>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2019, *Oklahoma Opioid Summary*.
- Nick Miroff, 2023, *Fentanyl is “the single greatest challenge we face as a country”*, DHS secretary, The Washington Post.
- Quotidiano Sanità, 2013, *Commissione Ue multa Novartis e Johnson & Johnson per 16 mln di euro*, https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=18647
- Regolamento del Consiglio Europeo (EC), Strasbourg, 10.12.2013. C(2013) 8870 final, AT.39685 – *FENTANYL*.
- The Economist, 2019, *Johnson & Johnson, Purdue and other opioid-peddlers face a reckoning*, <https://www.economist.com/business/2019/08/29/johnson-and-johnson-purdue-and-other-opioid-peddlers-face-a-reckoning>
- Theodore H. Stanley, 2014, *The Fentanyl Story*, The Journal of Pain, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590014009055>
- 21 USC 801, Congressional findings and declarations: *controlled substances, Title 21 Food and Drugs, Chapter 13 – Drug abuse prevention and control*, November 30, 2023, <https://uscode.house.gov/view.xhtml;jsessionid=2FAEF6B378457D8ABF0A8255F8729C5D?path=&req=granuleid%3AUSC-prelim-title21-section801&f=&fq=&num=0&hl=false&edition=prelim>

Sitografia – Johnson & Johnson: il fentanyl

- https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-06/Fentanyl-2020_0.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/durogesic-article-30-referral-annex-iii_it.pdf

- <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=RemsDetails.page&REMS=60>
- <https://int.nyt.com/data/documenthelper/1660-oklahoma-opioid-trial-johnson-and-johnson/79f3fe55f5fa1a75bd48/optimized/full.pdf#page=1>
- https://www.factsaboutourprescriptionopioids.com/assets/pdfs/FindingsOfFactCOL_Filed073119.pdf
- <https://oksenate.gov/sites/default/files/2019-12/os50.pdf>
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A12008E102>
- https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_13_1233
- https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO_13_531
- <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/o/oppioidi#i-farmaci-oppioidi>
- https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-06/Fentanyl-2020_0.pdf
- <https://jamanetwork.com/journals/jama>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://oklahoma.gov/content/dam/ok/en/odmhsas/documents/a0001/opioids-in-oklahoma-final.pdf>
- <https://www.cdc.gov/opioids/>
- <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/opioids/collections/oklahoma-opioid-litigation-documents/>

Bibliografia – Purdue Pharma: l’OxyContin

- *“Trattamento del dolore cronico in Italia: appropriatezza terapeutica con oppiacei e timore di addiction: situazione italiana vs USA”* (2017), a cura dei Proff. Diego Fornasari, Gilberto Gerra, Sabatino Maione, Guido Mannaioni (coordinatore), Alessandro Mugelli, Daniela Parolaro, Patrizia Romualdi (coordinatore) e Paola Sacerdote.
- Legge 15 marzo 2010, n.38, Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana
- *“Artist Nan Goldin protests against Sackler wing at the Louvre”* (2019), The Guardian. Online <https://www.theguardian.com/world/2019/jul/01/nan-goldin-protests-against-sackler-wing-at-the-louvre>
- *“‘Cambiate il nome di quel museo’. Gli attivisti dell’artista Nan Goldin protestano a Harvard”* (2023), Artribune. Online <https://www.artribune.com/professioni-e-professionisti/politica-e-pubblica-amministrazione/2023/04/attivisti-nan-goldin-protestano-harvard/>
- *“L’impero del dolore”*, (2022) Patrick Radden Keefe, edito Mondadori.
- *“Arthur Sackler dies at 73”* (1987), The Washington Post. Online <https://www.washingtonpost.com/archive/local/1987/05/27/arthur-sackler-dies-at-73/2f9b0440-d6b3-43be-a46c-55b41a98736e/>
- *“The family that built an Empire of Pain”* (2017), The New Yorker. Online <https://www.newyorker.com/magazine/2017/10/30/the-family-that-built-an-empire-of-pain>
- *“Patients in Pain Find Relief, Not Addiction, in Narcotics”* (1993), The New York Times. Online <https://www.nytimes.com/1993/03/28/us/patients-in-pain-find-relief-not-addiction-in-narcotics.html>
- American Public Health Association, *“The Promotion and Marketing of Oxycontin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy”* (2011), Art Van Zee.
- *“A Pain-Drug Champion has second thoughts”* (2012), The Wall Street Journal. Online <https://www.wsj.com/articles/SB10001424127887324478304578173342657044604>
- *“In Guilty Plea, OxyContin Maker to Pay \$600 Million”* (2007), The New York Times. Online <https://www.nytimes.com/2007/05/10/business/11drug-web.html>
- *“Supreme Court blocks \$6 billion opioid settlement that would have given the Sackler family”* (2023), CNN. Online <https://edition.cnn.com/2023/08/10/politics/supreme-court-purdue-pharma-opioid-settlement/index.html>
- *“US Supreme Court scrutinizes controversial opioid crisis settlement that would give Sackler family immunity”* (2023), CNN. Online <https://edition.cnn.com/2023/12/04/business/supreme-court-purdue-pharma-sackler-opioid-bankruptcy-preview/index.html>

Sitografia – **Purdue Pharma: l’OxyContin**

- https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002600_034435_FI.pdf&sys=m0b113
- <https://www.unife.it/medicina/lm.medicina/studiare/minisiti/farmacologia/materiale-didattico/2017-18/neurofarmacologia/07oppioidi#:~:text=Oppioidi%3A%20sostanze%20che%2C%20indipendente%20dalla,termine%20impropriamente%20associato%20agli%20oppioidi>
- <https://www.aifa.gov.it/ricerca-aifa?searchKeywords=oxycontin>
- https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3755&area=curePalliativeTerapiaDolore&menu=legge#:~:text=La%20legge%2038%2F2010%20impegna,inadeguate%20ai%20fini%20della%20stabilizzazione
- <https://www.forbes.com/profile/sackler/?list=families&sh=6398a815d631>
- <https://www.forbes.com/sites/alexmorrell/2015/07/01/the-oxycontin-clan-the-14-billion-newcomer-to-forbes-2015-list-of-richest-u-s-families/?sh=7495bd5b75e0>
- <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/o/osteartrosi>
- <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/OD-death-data.html>
- <https://www.statnews.com/2019/12/03/oxycontin-history-told-through-purdue-pharma-documents/>