

La polvere del marketing

La promozione scientifica dei nuovi farmaci: “ghost management” e “ghostwriting”

G TIBALDI¹

Premessa

Quali sono le fonti più qualificate per avere una valutazione della qualità scientifica degli studi clinici randomizzati relativi ad uno specifico farmaco? I procedimenti giudiziari che vedono coinvolte le aziende farmaceutiche.

Nel corso di questi procedimenti giudiziari si è potuto, infatti, verificare in modo accurato quale sia la strategia delle aziende farmaceutiche nella creazione delle evidenze scientifiche favorevoli, necessarie per la credibilità scientifica di un loro prodotto. Questa forma di esplicita manipolazione degli studi di efficacia prende il nome, nel suo complesso, di “ghost management”¹ e si traduce in una serie complessa di scelte. I principali attori di questa scena sotterranea sono:

- **le aziende farmaceutiche**, che detengono la piena proprietà dei dati della maggioranza delle sperimentazioni cliniche, e che ne dispongono in funzione dei propri interessi commerciali, spesso senza renderli disponibili alla comunità scientifica;
- le **Medical Education & Communication Companies (MECC)**; cioè le aziende private specializzate nella promozione scientifica di un nuovo farmaco a tutti i livelli necessari (dalla preparazione del “piano di pubblicazioni” alla realizzazione dei singoli articoli scientifici, alla preparazione dei materiali per congressi ed iniziative di aggiornamento”). Un censimento del 2001 negli Stati Uniti ha identificato 182 di queste aziende private (erano 153, nel 1998)¹;
- i **“ghostwriters”** che effettuano, come dipendenti delle aziende farmaceutiche o delle MECC, le analisi statistiche e preparano le bozze degli articoli che verranno successivamente proposti agli editori delle riviste selezionate: questi estensori “fantasma” nella maggioranza dei casi non compaiono come autori degli articoli pubblicati;
- i **“guest authors”**, che sono figure autorevoli in campo universitario che vengono scelte e retribuite, dalle aziende farmaceutiche, per figurare come primo o secondo autore degli articoli che vengono inviati per la pubblicazione; il loro ruolo nella stesura degli articoli è marginale e vengono esclusi, in ogni caso, dalla possibilità di un completo accesso e di una interpretazione indipendente dei dati raccolti.

Nel caso del rofecoxib, il primo autore di un articolo pubblicato su *Annals of Internal Medicine*, Jeffrey Lisse, ha riferito in un'intervista al *New York Times* che “la Merck ha definito la metodologia dello studio, ha finanziato e condotto a termine lo studio e poi, a studio finito, è venuta da me chiedendo il mio aiuto nella stesura della versione finale dell'articolo [...]”.

L'articolo, che ricostruisce in modo accurato il “piano di pubblicazioni” relativo al rofecoxib, è stato pubblicato da JAMA nel 2008² ed è stato scritto dai consulenti della pubblica accusa nel procedimento penale contro la Merck. La loro ricostruzione, a partire dalla documentazione interna della Merck, non lascia alcun dubbio sulla efficace strategia di “promozione scientifica” del rofecoxib e sul ruolo dei *ghostwriters* e dei *guest authors* nel produrre una immagine del farmaco depurata dai “rischi” che ne hanno poi determinato il ritiro dal mercato.

La proprietà dei dati

La “promozione scientifica” coincide, infatti, con la pubblicazione di studi clinici controllati che presentano risultati favorevoli al nuovo farmaco: è stato calcolato che gli articoli riconducibili alla case farmaceutiche hanno una probabilità di risultati favorevoli 4 volte superiore a quella degli studi clinici sullo stesso farmaco realizzati e pubblicati da autori od enti indipendenti³.

Le aziende ottengono i risultati che vogliono e questo dipende da scelte metodologiche precise, che apparentemente non inficiano la qualità scientifica del singolo studio e superano, con eccessiva facilità, la possibile barriera dei Comitati Etici incaricati di valutarli.

Richard Smith⁴, che è stato editor del BMJ, ha segnalato alcune di queste scelte metodologiche che spingono i risultati nella direzione sperata ed ha messo lucidamente in evidenza che il percorso di valutazione centrato sui “peer reviewers” è incapace di smascherare le intenzioni promozionali di un articolo che rispetta le principali regole metodologiche nel dare risposta ad una “domanda retorica”. Una tipica “domanda retorica” è quella che si formula confrontando il nuovo farmaco con una dose eccessiva di un farmaco già esistente sul mercato e dimostrando, in tal modo, la maggiore tollerabilità del nuovo farmaco: la supposta maggior tollerabilità degli antipsicotici atipici è stata diffusa come una certezza – oltre dieci anni orsono – attraverso studi che li confrontavano con dosi di aloperidolo superiori ai 12 mg al giorno (assolutamente inusuali nella pratica clinica quotidiana). Al di sotto di questa posologia, le differenze sul piano della tollerabilità a breve termine scomparivano⁵.

Medical Education & Communication Companies: il caso della sertralina

È stato grazie ad un altro procedimento giudiziario che si è arrivati alla ricostruzione del piano di pubblicazioni a supporto della promozione scientifica della sertralina da parte della Pfizer, nel periodo compreso tra il 1998 ed il 2000^{1,6,7}.

Nel corso del 2003, infatti, la Pfizer è stata citata in giudizio da una cittadina americana per il suicidio del marito^{7,8}. L'accusa sosteneva che la ditta produttrice di sertralina aveva ommesso l'avvertenza del rischio di suicidio, non garantendo ai pazienti in trattamento un uso sicuro del farmaco^{7,8}. Tale

1. Coordinatore scientifico Centro Studi e Ricerche in Psichiatria, ASL TO2, Torino.

accusa è stata respinta⁷, tuttavia l'anno successivo è stato divulgato a tutti i medici un "black box-warning" su tale rischio⁹.

Tra gli atti del processo è stato reso disponibile il piano di pubblicazioni a supporto di sertralina, redatto da una MECC privata⁶. A partire da tali informazioni è stato pubblicato un articolo che ne descrive i dettagli¹⁰, sulla scia di un accordo tra la Pfizer ed una MECC, la *Current Medical Directions* (CMD), per la produzione di 85 (ottantacinque!) articoli sulla sertralina. Per ognuno degli 85 articoli di questa lista, pubblicati su riviste prestigiose da autori con un elevato profilo accademico, era possibile seguire il percorso editoriale, anche nella fase preliminare, quando alcuni autori erano ancora TBD (*To Be Determined*).

Nel periodo in cui sono stati pubblicati questi 85 articoli, il numero complessivo di articoli che avevano "sertralina" nel titolo sono stati 211: ciò significa che circa il 40% degli articoli sulla sertralina pubblicati tra il 1998 ed il 2000 venivano da una unica fonte, la *Current Medical Directions*. Tutti gli articoli provenienti dalla CMD offrivano un profilo di efficacia positivo per la sertralina e riportavano in modo parziale gli effetti indesiderati del farmaco. Gli autori di questa revisione mirata hanno fatto un'analisi comparativa degli articoli prodotti dalla CMD con gli articoli pubblicati nello stesso periodo, ma riconducibili a fonti diverse: da questo confronto è emerso che gli articoli CMD erano stati pubblicati su riviste più prestigiose, avevano un numero doppio di autori per articolo, avevano autori due volte più prolifici ed avevano ottenuto un tasso di citazioni successive tre volte superiore agli articoli non provenienti dalla CMD. Gli elementi appena citati sembrano giustificare appieno il valore aggiunto dell'investimento della Pfizer.

Conclusioni

Le preoccupazioni sulla qualità degli studi clinici randomizzati che vengono pubblicati sono attualmente condivise dalla grande maggioranza degli editori delle principali riviste mediche internazionali. Il ricorso alle procedure di "ghost management" che abbiamo cercato di tratteggiare brevemente è diventato sistematico ed arriva, ovviamente, ad inquinare anche le revisioni sistematiche, che riassumono l'insieme delle evidenze disponibili su un determinato farmaco.

Se il 40% degli articoli che vengono pubblicati nel primo periodo di diffusione di un nuovo farmaco è riconducibile a procedure come quelle garantite dalle MECC nei loro siti internet, il peso di queste evidenze influenza in modo significativo i risultati delle revisioni sistematiche.

Le proposte che sono state avanzate per salvare l'integrità scientifica delle riviste mediche sono molte¹¹ e riguardano sia la responsabilità degli autori (che devono arrivare a di-

chiarare in modo esplicito il ruolo specifico che, singolarmente, hanno svolto nella produzione dell'articolo) sia la piena accessibilità dei dati e delle ipotesi iniziali che sono state sottoposte a verifica attraverso i dati raccolti.

Fino a quando i dati rimarranno proprietà delle aziende farmaceutiche e le domande a cui rispondono gli articoli verranno costruite a posteriori, sulla base degli esiti più favorevoli, o sulla base di una selezione dei centri in cui i risultati sono stati favorevoli (negli studi multicentrici), le evidenze di cui disporremo saranno il prodotto finale di questo processo di "promozione scientifica".

Il principio del "*primum non nocere*" va difeso e mantenuto, facendo in modo che i soggetti a cui non va inflitto alcun danno continuino ad essere i pazienti, anziché gli azionisti delle aziende produttrici dei farmaci^{12,13}.

Bibliografia

1. Sismondo S. Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry? *PLoS Medicine* 2007; e286: 1429-33.
2. Ross JS et al. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008; 299: 1800-12.
3. Lexchin J et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. *BMJ* 2003; 326: 1167-70.
4. Smith R. Medical Journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Medicine* 2005; e138: 364-6.
5. Geddes J et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and metaregression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-6.
6. *Current Medical Directions* (1999 January 29) Worldwide publications status update: Zoloft (sertraline HCl). www.healyprozac.com/GhostlyData/zoloftpublications.htm. (accesso del 19.01.2011).
7. United States Court of Appeals, Ninth Circuit. *Motus v. Pfizer*. October 10, 2003. <http://caselaw.findlaw.com/us-9th-circuit/1420004.html> (accesso del 19.01.2011).
8. Public Citizen. *Motus v Pfizer*. www.citizen.org/litigation/forms/cases/getlinkforcase.cfm?cID=83 (accesso del 19.01.2011).
9. FDA. Important Drug Information. Maggio 2004. www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM171092.pdf (accesso del 19.01.2011).
10. Healy D, Cattell D. Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 22-7.
11. Barbour V. How ghost writing threatens the credibility of medical knowledge and medical journals. *Hematologica* 2010; 95: 1-2.
12. Smith R, Roberts I. Patient safety requires a new way to publish clinical trials. *PLoS Clinical Trials* 2006; e6: 1-3.
13. DeAngelis CD, Fontanarosa PD. Ensuring integrity in Industry-sponsored research. *Primum non nocere*, revisited. *JAMA* 2010; 303: 1196-8.