

Quando un rappresentante farmaceutico vuota il sacco: cosa ci insegna la vicenda del Neurontin

I vecchi farmaci svaniscono nel nulla, qualche volta però ci lasciano un'eredità sorprendente. Inizia così l'editoriale del NEJM del 8 gennaio scorso (1). Uno degli autori, M. Steinman, torna così a scrivere del Neurontin, delle cui vicende commerciali e legali si era già estesamente occupato.(2) Il gabapentin, brevettato nel 1977 da Warner Lambert, consociata Parke-Davis, venne commercializzato dal 1993 come Neurontin. Le indicazioni ufficiali registrate alla FDA ne prevedevano l'impiego come antiepilettico di seconda linea, per crisi convulsive parziali complesse, alla posologia massima 1800 mg die. Nonostante gli usi così limitati i profitti delle vendite crebbero enormemente, dai 98 milioni del 1995 ai quasi 3 miliardi di dollari del 2004, quando il farmaco venne 'abbandonato' per scadenza brevetto e comparsa dei generici.

Un antiepilettico di seconda scelta che diventa blockbuster, com'è possibile?

Non saremo forse mai giunti a conoscenza dei meccanismi di questo 'miracolo' se nell'aprile 1996 il destino non avesse portato in Warner Lambert un giovane microbiologo, David Franklin. Fresco di studi ad Harvard, venne assunto come collaboratore scientifico e in soli 4 mesi di tirocinio si accorse che il suo lavoro sarebbe consistito essenzialmente nel mentire ai medici. Durante le visite avrebbe dovuto illustrare falsi requisiti del Neurontin, così da spingere le prescrizioni, in gran parte per indicazioni off label. Gli venne spiegato di arrivare a suggerire fino a 4800 mg die, cercando di non accennare mai agli effetti collaterali. Il dr Franklin non accettò un ruolo siffatto e appena raccolta una documentazione sufficiente, quattro mesi dopo, nell'agosto 1996, denunciò la Parke-Davis. Ebbe così inizio un processo clamoroso conclusosi nel maggio 2004. Pfizer che nel frattempo aveva acquisito Parke-Davis nel 2000, venne condannata a pagare una ammenda pari 430milioni di dollari. Dopo la sentenza un portavoce dichiarò alla stampa che Pfizer era del tutto ignara delle vicende e non responsabile di quanto avvenuto prima della acquisizione di Warner-Lambert.

Il caso giudiziario era stato incentrato sulle prescrizioni off label, vietate negli USA dal Food, Drug and Cosmetic Act e non sul modo spregiudicato con il quale ciò era avvenuto. Si poteva chiudere un occhio su alcune pratiche di marketing se non legali, almeno consolidate nell'ampia 'zona grigia' della legalità di fatto(2).

Come venivano invitati i medici a prescrivere Neurontin? Le occasioni potevano derivare da seminari, incontri ECM, colazioni di lavoro, arruolamento di esperti, ma soprattutto dalla pubblicità porta a porta. Secondo quanto testimoniato dal dr Franklin, il responsabile anziano del settore marketing così si esprime durante un meeting con i giovani assunti : " fuori di qui, ogni santo giorno a vendere il Neurontin... stringere la mano ai medici e sussurrare intanto alle loro orecchie - Neurontin per il dolore, Neurontin in monoterapia, Neurontin per il disturbo bipolare, Neurontin per ogni occasione- ..." (3). Questo ed altro nelle oltre 8000 pagine di documenti prodotti nel primo processo dai quali emergono nel dettaglio strategia e tattica usate (4).

Basandosi su questi un gruppo di ricercatori dell'università di S. Francisco ha studiato le modalità con cui venivano contattati i medici. Le visite, avvenute tra il 1995 e '99, non duravano in media più di 5 minuti, nel 40% dei casi erano incentrate su indicazioni off label del Neurontin e ottenevano in più della metà dei casi la promessa di un incremento di prescrizione (5).

Un altro settore di intervento era legato ai cosiddetti leader di opinione, attentamente selezionati nelle università e ripagati con somme che arrivarono a superare i 150mila dollari in 4 anni. Venne attuata una vera e propria strategia di mercato per fare del Neurontin il farmaco di punta per il disturbo bipolare ed il dolore neuropatico.

Il programma di marketing prevedeva la ricerca di medici ad alta attività prescrittiva, individuati nelle comunità locali attraverso incontri capillari. Dovevano essere disponibili a diventare 'consulenti'. Una volta scelti venivano spesati e condotti in amene località di villeggiatura, dove venivano loro illustrati gli usi alternativi del Neurontin. I pagamenti a queste migliaia di 'consulenti' erano fatti anche con fondi non dichiarati in bilancio. Così il prodotto venne spinto attraverso messaggi educazionali, pubblicazioni, ricerca a scopo promozionale, teleconferenze con moderatori pagati in 4 anni fino a 176mila dollari .

Il Neurontin ebbe un valido sostegno dalla pubblicazione di lavori in gran parte 'addomesticati'. Parke Davis era preoccupata perchè il brevetto del Neurontin sarebbe scaduto nel dicembre 1998. Registrare altre indicazioni sarebbe stato troppo complesso e costoso. Si pensò allora di sfruttare le pieghe della legge che non impediva di distribuire articoli incentrati su usi alternativi del farmaco, purché scritti da terze parti e su richiesta del medico. Vennero pagati autori esterni per lavori scritti in realtà da personale Pfizer, e affidati ad organizzazioni terze solo per la pubblicazione. Nella documentazione processuale si ritrovano almeno 10 articoli giunti così alle riviste scientifiche. In questo modo le prescrizioni off label del Neurontin crebbero fino ad arrivare al 78% del totale.(6).

Dopo il primo processo ed una multa così salata Pfizer poteva giudicare conclusa la vicenda Neurontin, ma non è stato così. Un nuova azione legale, condotta dallo stesso giudice, Thomas Green, è iniziata subito dopo la disamina di altri documenti interni. Questi, oltre a confermare l'uso off label del Neurontin, comproverebbero come Pfizer, al contrario di quanto si affrettava a dichiarare dopo il processo, fosse pienamente a conoscenza dell'inefficacia del farmaco per molte condizioni per le quali lo pubblicizzava così attivamente.

L'eco di tutto ciò è rimbalzato ampiamente sulla stampa statunitense. Il dr John Abramson, docente ad Harvard e perito al processo, ha commentato come alterando le regole del gioco il marketing possa facilmente sconfiggere la ricerca scientifica ed ha aggiunto che l'unico modo per fare del Neurontin un blockbuster era quello di commercializzarlo per indicazioni per le quali non era efficace. (7) "C'è stata una spregiudicata manipolazione di dati che i medici pensano siano veridici, i medici devono potersi fidare, non possono andare a cercare la letteratura di tutto ciò che prescrivono, ma Pfizer conosceva bene quei dati e sapeva come manipolarli"

Uno dei periti al processo, la epidemiologa Kay Dickersin, della Johns Hopkins Bloomberg school of Public Health, analizzando alcuni studi sponsorizzati ha rilevato la presenza di una strategia editoriale atta a convincere i medici dell'efficacia del Neurontin attraverso falsa presentazione o soppressione dei dati. Su 21 studi da lei analizzati, cinque erano positivi e sedici negativi, cioè non dimostravano l'efficacia del Neurontin. Dei cinque studi positivi, quattro vennero pubblicati integralmente, mentre dei sedici negativi ne furono pubblicati solo sei, due dei quali in forma sintetica. (8)

L'esempio forse più interessante di trial manipolato è rappresentato dal cosiddetto studio "Backonja" dal cognome di uno degli autori, neurologo all'Università Wisconsin-Madison. Lo studio si proponeva di valutare l'efficacia del Neurontin sul dolore neuropatico con posologie elevate, fino a 3600 mg die. Il disegno prevedeva la cecità che venne inficiata dall'abbandono di circa la metà dei pazienti. Gli effetti collaterali, sonnolenza e vertigine, potevano suggerire infatti l'essere in trattamento attivo. Nicholas Jewell, biostatistico all'università di Barkley, rianalizzando lo studio come perito di parte, ha scritto che l'efficacia apparente del Neurontin scompariva quando questo bias di cecità veniva eliminato.(9) Vi furono altri tre studi sul dolore neuropatico, tutti negativi e noti a FDA. Anche consulenti interni alla compagnia farmaceutica confermarono che il farmaco non funzionava per questa indicazione, ma Pfizer ignorò i dati e tirò diritto. Così in uno studio si cambiarono le conclusioni da "modesto miglioramento" a "riduzione sostanziale" del dolore. Un altro studio la cui conclusione era "non differenza significativa" scatenò un ridda di e-mail interne del tipo "possiamo limitare i danni ritardando

la pubblicazione il più a lungo possibile", come ebbe a scrivere John Marino, market executive presso Pfizer nel 2000 ad Angela Crespo, senior manager per il Neurontin (7).

Il problema del bias di pubblicazione è stato oggetto di una recente analisi apparsa sul NEJM. Di 74 studi registrati alla FDA, riguardanti l'uso di antidepressivi, il 31% non è stato mai pubblicato. Di 38 studi con esito positivo a parere FDA solo uno non venne pubblicato. La gran parte degli studi negativi non arrivò alla stampa, tre vennero pubblicati di fatto come negativi, di altri furono alterate le conclusioni e rese favorevoli al farmaco testato. In conclusione del 94% dei trials pubblicati come positivi solo il 51% lo era veramente secondo il parere FDA. Le alterazioni atte a mostrare positivi studi che non lo erano riguardavano il 34% dei farmaci testati (range per singola molecola da 11 a 69%).(10)

Non è la prima volta che una ditta farmaceutica adotta metodi spregiudicati per promuovere i suoi prodotti. Lo studio ADVANTAGE è stato citato come esempio di seeding trial (studio di disseminazione), creato cioè appositamente per favorire l'uso di un farmaco appena uscito, in quanto avrebbe spacciato per ricerca scientifica una mera operazione di marketing del Vioxx (11). Così è avvenuto per lo studio ENHANCE, giudicato in un editoriale di JAMA come semplice operazione di lancio del Vytorin.(12)

Il danno creato da questo tipo di marketing è immenso, sia per i privati che per le organizzazioni pubbliche come il Medicare. Meredith Rosenthal, docente alla Harvard School of Public Health di Boston, ha prodotto come consulente dell'accusa un documento di oltre 120 pagine nel quale è arrivata a documentare 43 milioni di prescrizioni riguardanti il Neurontin. Una promozione illegale, per usi non ammessi e/o per posologie superiori a quella registrata di 1800 mg die. (13)

L'aspetto più disgustoso di questa vicenda è il numero di persone e di istituzioni coinvolte, ospedali, università, medici e ricercatori fino a FDA, accusata di aver fallito il suo mandato non intervenendo per tempo.

Questo è potuto accadere perché le tattiche di mercato sono percepite come semplice "business as usual". Gran parte di questo mercato è stato sostenuto con iniziative che dovrebbero essere indipendenti dal controllo dell'industria, come l'aggiornamento dei medici, ed invece in un documento aziendale della Parke-Davis è stato scritto che è proprio "l'educazione medica che fa funzionare il mercato" (5).

Il 14 gennaio scorso FDA ha emesso nuove linee guida che permettono ai rappresentanti del farmaco e di prodotti medicali, seppure con alcune restrizioni, di distribuire liberamente ai medici letteratura riguardo gli usi off label dei loro prodotti (14)

Profeticamente Henry Waxman, rappresentante al Congresso per la California, membro della commissione commercio, appena visionata la bozza del documento nel febbraio 2008, dichiarò alla stampa che i cambiamenti introdotti dalla FDA avrebbero minato dalle fondamenta i parametri cui le compagnie farmaceutiche dovrebbero sottostare per comprovare che ogni nuova indicazione dei loro farmaci è sicura ed efficace (15).

A conclusione il lascito del Neurontin viene riassunto in tre punti dall'editorialista del NEJM (1). Primo, vigilare perché sotto l'aspetto della ricerca e didattica si può insinuare una mera azione di marketing, il cui potere di corruzione arriverebbe ad inquinare tanto il mondo scientifico che la pratica quotidiana della medicina. Secondo, queste strategie illegali e sofisticate di mercato possono coinvolgere e manipolare in maniera inconscia tutto il cammino del farmaco, dal medico che lo prescrive su e su fino agli organismi regolatori. Terzo, è necessaria una azione drastica perché non si ottengano più profitti illegali nel campo della scienza e medicina.

Parole sante, ma che sembrano gridate al vento. Solo alcuni giorni dopo essere state pubblicate si è

conclusa la vicenda giudiziaria che ha visto Eli Lilly pagare una ammenda di 1.2 miliardi di dollari proprio per prescrizioni off label di Zyprexa.(16)

Giovanni Peronato
Day Service Reumatologia
Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Bibliografia

1. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy – marketing through misinformation and manipulation. N Engl J Med 2009; 360:103-106.
2. Steinman MA. et al. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. Ann Int Med 2006;145:284-293.
3. <http://dida.library.ucsf.edu/pdf/rab00a10> - pag 11
4. disponibili al sito www.dida.library.ucsf.edu
5. Steinman MA et al. Characteristics and Impact of Drug Detailing for Gabapentin. PLoS Med 2007; 4(4): e134 [doi:10.1371/journal.pmed.0040134](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040134)
6. Lenzer J. Whistleblower charges drug company with deceptive practices. BMJ 2003;326:620
7. Kowalczyk L. E-mails suggest Pfizer tried to suppress study on drug. Boston Globe, october 10 2008 <http://www.boston.com/news/local/articles/2008/10/08/e-mails-suggest-pfizer-tried-to-suppress-study-on-drug/>
8. Saul S. Experts Conclude Pfizer Manipulated Studies. The New York Times october 8, 2008 <http://www.nytimes.com/2008/10/08/health/research/08drug.html>
9. Carmichael M. Pfizer's Headache. Lawsuit charges drugmaker was deceptive about Neurontin. Newsweek october 8, 2008 <http://www.newsweek.com/id/162906/page/2>
10. Turner EH. et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. N Engl J Med 2008; 358:252-260
11. Hill KP. The ADVANTAGE Seeding Trial: A Review of Internal Documents. Ann Intern Med. 2008;149:251-258.
12. Critical Lessons From the ENHANCE Trial Philip Greenland, MD; Donald Lloyd-Jones, MD, ScM JAMA. 2008;299(8):953-955.
13. <http://dida.library.ucsf.edu/pdf/oxx18j10>
14. Food and Drug Administration. Guidance for industry. January 2009. Available at: <http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>.
15. Reperibile su Medscape <http://www.theheart.org/article/933731.do>
16. Kmietowicz Z. Eli Lilly pays record \$1.4bn for promoting off-label use of olanzapine. BMJ 2009;338:191