

Ospiti e fantasmi: nuovi retroscena nelle vicenda Vioxx

"Gentile Professore,

vorremmo invitarla ad essere coautore dell'abstract e del manoscritto per questo studio, in pubblicazione entro breve. Ci faccia sapere se fosse interessato...."

Così la dr.ssa De Angelis ed il dr Fontanarosa, rispettivamente direttore e capo redattore di *JAMA* raccontano il meccanismo di aggancio del dr Ferris, e Thal riguardo ad uno studio (manoscritto 078), redatto in tutto e per tutto da dipendenti Merck e solo successivamente proposto alla loro guest autorship (1).

Con e-mail simili Merck contattava altri ricercatori accademici rendendoli compartecipi di studi commissionati a profit company esterne. Si trattava di studi sul Vioxx, con conclusioni favorevoli preconfezionate, che necessitavano di uno o più autori di spicco per essere pubblicati su qualche testata ad alto impact factor. Questo essere autore associato (*guest autorship*) implica di solito anche un secondo evento negativo che è il *ghost writer*, chi ha veramente scritto lo studio non appare nemmeno o al massimo come ultimo autore. Il lettore invece si fida di chi crede essere il vero coordinatore della ricerca. Un po' come nella pubblicità, quando scegli quel prodotto proposto dall'attore di Hollywood perché tanto simpatico. Soltanto che qui non si tratta di un aperitivo o di un caffè, ma di un farmaco, il Vioxx, che ha dimostrato un aumento significativo del rischio cardiovascolare, soprattutto nei soggetti a rischio (2).

E' ovvio che e-mail di questo tipo non sono di dominio pubblico, ma il diavolo fabbrica pentole ma non coperchi, così un giudice può magari permettere di guardarci dentro. Questo è avvenuto nell'ambito dei due processi intentati a Merck nello stato del New Jersey, quando gli avvocati difensori ed i loro consulenti hanno avuto libero accesso a tutta la documentazione cartacea ed elettronica relativa al contenzioso.

Così il Bruce Psaty e Richard Kronmal, rispettivamente relatore al senato USA sulle vicende Vioxx nel novembre 2004 e consulente di parte civile. Essi hanno potuto documentarsi sul modo spregiudicato in cui erano state manipolate dozzine di pubblicazioni per promuovere il rofecoxib nascondendo dati cruciali sulla sicurezza.

In un articolo apparso su *JAMA* nell'aprile scorso (3) riferiscono così di due RCT riguardanti l'uso del Vioxx in pazienti con Alzheimer e con problemi cognitivi, scritti da dipendenti Merck e poi proposti alla *guest autorship* di ricercatori accademici di spicco.

Un primo studio, noto come 091, venne poi pubblicato nel 2004 (4), un secondo, studio 078 (8 su 11 autori dipendenti Merck), nel 2005 (5). Le versioni pubblicate, oltre ad avere come primo autore nominativi diversi dal manoscritto, non contenevano analisi dettagliate sulla mortalità ma solo un laconico "*...no drug-related deaths....Rofecoxib was generally well tolerated...*".

In realtà già nell'aprile 2001 un documento interno Merck aveva calcolato la mortalità nei due studi con il criterio della *intention to treat*. Il calcolo veniva esteso a tutto lo studio e fino a 14 giorni dopo il suo termine, indipendentemente dal periodo di reale assunzione del farmaco. In entrambi i casi la mortalità era decisamente aumentata nel braccio Rofecoxib: di oltre 4 volte (hazard ratio 4.43) nello studio 091, più che raddoppiata (hazard ratio 2.55) nello studio 078, con una mortalità combinata di 2.99 (1.36-3.33).

Questi dati però non giunsero mai a pubblicazione, mentre alla FDA venne comunicata la sola mortalità *on treatment*, relativa cioè al solo periodo di reale assunzione del farmaco. Nonostante dati sulla sicurezza così 'addomesticati', il 5 dicembre 2001 FDA, con una lettera a Merck, chiese delucidazioni riguardo l'eccesso di mortalità nello studio 091, arrivando a suggerire se non fosse il caso di interrompere per motivi etici lo studio 078, di analogo impianto. Merck rispose che si trattava di piccole differenze (*small numeric differencies*) più che altro imputabili alla casualità (*most consistent with chance fluctuation*). Aggiunse anche che gli studi non avevano un *data safety monitoring board* e che non erano stati riferiti ad un revisore istituzionale esterno i dati sulla mortalità perché non si pensava rappresentassero un problema ("*not believe that a safety issue has been identified*").

Nel 2002 lo studio 078 non aveva raggiunto gli obiettivi statistici previsti, così, nonostante i dati sull'aumento di mortalità, venne chiesto ai pazienti il consenso informato (parola grossa) per proseguire per altri due anni. Durante questo periodo si verificarono otto decessi in più nel braccio Rofecoxib, probabilmente del tutto prevedibili. Ma l'ironia della sorte volle che nemmeno l'*end point* così strenuamente ricercato venisse raggiunto: il gruppo trattato con Rofecoxib ebbe un rischio di Alzheimer aumentato .

Bisogna arrivare al 2003 perché Merck fornisca i reali dati sulla sicurezza alla FDA, dati comunque inviati senza una analisi dettagliata o commenti.

Accuse così pesanti devono essere accuratamente dimostrate, così gli Autori hanno raccolto e reso disponibile tutta la documentazione (6).

In un secondo articolo, apparso nello stesso numero di *JAMA*, Joseph Ross del Mount Sinai School of Medicine di New York e coll.(7) hanno "distillato" dai circa 20mila files relativi ai due processi intentati a Merck nel New Jersey circa 250 documenti e da questi 96 manoscritti, tutti riguardanti il Vioxx. Questi vengono minuziosamente analizzati nel loro lavoro dal quale emerge un panorama a dir poco sconcertante. Solo la metà dei *review articles* riportavano la sponsorizzazione Merck o che gli autori avevano ricevuto compensi in danaro. In più veniva nuovamente alla luce come molti degli autori *ufficiali* non fossero autori *reali* degli studi. Il tutto documentato anche con immagini di forte impatto, quale il frontespizio della versione ufficiosa e di quella poi pubblicata di uno studio sul Vioxx, dove basta un'occhiata per notare la diversità degli autori.

Anche in questo caso, data la delicatezza delle accuse, si è pensato bene di rendere consultabile in rete tutta la documentazione (8).

Sempre nell'articolo di Ross e coll. appare molto esplicita una lettera della Scientific Therapeutic Information cui erano stati commissionati studi a pagamento sul Vioxx, poi offerti a prestigiosi nomi accademici per la pubblicazione su *JAMA*. Nell'articolo poi realmente pubblicato sulla prestigiosa testata statunitense (9) non venne ovviamente dichiarato che si trattava di una ricerca a pagamento scritta da una profit company.

Questo fatto deve aver particolarmente irritato lo staff redazionale, come traspare dalla lettura del commento editoriale del direttore e capo redattore(10). Si analizza in dettaglio il problema dell'indipendenza della ricerca clinica e si sottolinea come manipolazioni ed irregolarità possono avvenire solo per tacito consenso di tutta la catena di soggetti (autore, editore, revisori). Molto opportunamente si ricorda che tale malcostume non è imputabile certo ad una sola compagnia farmaceutica. A tal proposito si fa cenno alla disavventura in cui è incorso di recente il *New England Journal of Medicine*, quando un suo *peer reviewer* ha ammesso di aver contattato la GlaxoSmithKline produttrice di Avandia, riferendo, prima della pubblicazione, dati ancora segreti sui rischi inerenti al farmaco (11).

L'editoriale non analizza solo il problema della manipolazione dei dati ma soprattutto la forte disapprovazione per gli autori che avevano accettato per denaro, prestigio o entrambi di apparire come autori di studi cui non avevano partecipato, e il discredito portato a *JAMA* stesso. Si passa infine alla fase propositiva con il suggerimento di ben 11 regole per migliorare la trasparenza nella pubblicazione.

Nel *JAMA* di fine agosto ben 10 lettere, alcune molto risentite (1), sottolineano il disappunto di chi è stato più o meno coinvolto nella vicenda, ma una sola risposta sembra poter tacitare tutti, il suggerimento posto a conclusione dell'editoriale: "i medici devono essere liberi dall' influenza finanziaria delle ditte farmaceutiche e di apparecchiature medicali, incluso l'essere relatori in manifestazioni sponsorizzate e l' accettare omaggi o regali (10)."

Giovanni Peronato
Day Service Reumatologia
Ospedale S. Bortolo - Vicenza

Bibliografia

1. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Guest authorship, mortality reporting, and integrity in rofecoxib studies replay. *JAMA* 2008;300(8):905-906
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-1528.
3. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: a case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA*. 2008;299(15):1813-1817.
4. Reines SA, Block GA, Morris JC, et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology*. 2004; 62(1):66-71.
5. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L: Rofecoxib Protocol 078 Study Group. A randomized double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1204-1215.
6. <http://www.biostat.washington.edu/research/Rofecoxib>
7. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA*. 2008;299(15):1800-1812.
8. <http://dida.library.ucsf.edu/>
9. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA*. 2002;287(1):64-71.
10. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA*. 2008;299(15):1833-1835.
11. Vastag B. Reviewer leaked Avandia study to drug firm. *Nature News* 451, 509 - 509 (30 Jan 2008)