

La polvere del marketing

lo *sponsorship bias* nella ricerca psichiatrica

G TIBALDI¹

Introduzione

Le evidenze, scientifiche e non, dovrebbero avere – per fedeltà alla propria stessa etimologia – il massimo della trasparenza. Così non è.

Chiunque si occupi di metodologia della ricerca ha chiara consapevolezza che la trasparenza dei risultati degli studi clinici è costantemente minacciata. Le minacce hanno un nome comune (“bias”) e tante varianti possibili. L'articolo che segue, e quelli che verranno pubblicati nei prossimi numeri di *Dialogo sui Farmaci*, contribuiranno a chiarire la natura e gli effetti del cosiddetto *sponsorship bias*, cioè delle **distorsioni che derivano dall'intervento delle aziende farmaceutiche nelle varie fasi del percorso di realizzazione e di pubblicazione degli studi clinici (box 1)**. Come ci ricorda Marcia Angell in un recente articolo: “è facilmente comprensibile quanto sia assurdo pretendere che delle aziende private valutino in modo rigoroso i propri prodotti”. Purtroppo le interferenze delle aziende nella realizzazione e nella valutazione dei risultati degli studi clinici controllati sono

box 1

Una breve bibliografia sullo *sponsorship bias*

ad integrazione di quella citata da Adams et al

1. Angell M. *Is academic medicine for sale?* N Engl J Med 2000; 342: 1516-8.
2. Doucet M, Sismondo S. *Evaluating solutions to sponsorship bias.* J Med Ethics 2008; 34: 627-30.
3. Bodenheimer D. *Uneasy alliance. Clinical investigators and the Pharmaceutical Industry.* N Engl J Med 2000; 342: 1539-44.
4. Sismondo S. *Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry?* PLoS Medicine 2007; 9: e286.
5. Lexcin J et al. *Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality systematic review.* BMJ 2003; 326: 1167-76.
6. Perlis RH et al. *Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry.* Am J Psychiatry 2005; 162: 1957-60.
7. Bekelman JE et al. *Scope and impact of financial conflict of interest in biomedical research.* JAMA 2003; 289: 454-65.
8. Healy D, Cattell D. *Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics.* Br J Psychiatry 2003; 183: 22-7.
9. Tungaraza T, Poole R. *Influence of drug company authorship and sponsorship on drug trials outcomes.* Br J Psychiatry 2007; 191: 82-3.

spesso difficili da identificare e demistificare. Questo ritardo nel riconoscimento delle distorsioni indotte dallo *sponsorship bias* viene illustrato dagli autori dell'articolo che sintetizziamo di seguito, e che propone l'ipotesi che ai pazienti dei Paesi in via di sviluppo sia garantito un trattamento migliore in quanto ricevono i nuovi farmaci qualche anno dopo la loro commercializzazione, quando le evidenze iniziali sono state integrate, o corrette, dagli studi condotti nella pratica clinica reale. Il velo di opacità, che toglie trasparenza alle evidenze inizialmente disponibili, viene da essi definito – molto efficacemente – come **la polvere del marketing**.

Per questa ragione abbiamo deciso di proporre, nell'ambito di questa serie, alcuni esempi di **“evidenze impolverate”**. La speranza è, ovviamente, quella di fornire ai lettori una migliore capacità percettiva della **“polvere” che minaccia la pratica quotidiana dei clinici dei Paesi più sviluppati**. Essa rischia di inceppare anche il meccanismo, potenzialmente virtuoso, dell'appropriatezza clinica come standard condiviso di miglioramento del sistema sanitario pubblico.

Il paradosso del trattamento farmacologico della schizofrenia

Il testo è un adattamento dell'articolo di Adams CE, Tharyan P, Coutinho ESF, Stroup TS: **The schizophrenia drug-treatment paradox: pharmacological treatment based on best possible evidence may be hardest to practise in high-income countries.** *British Journal Psychiatry* 2006; 189: 391-2.

Negli ultimi 50 anni, l'attività di ricerca dell'industria farmaceutica ha portato ad innovazioni anche radicali del trattamento delle persone che soffrono di schizofrenia¹ ed è proseguita senza soste. A partire dal 1953, l'anno dell'entrata in commercio della clorpromazina, sono stati molti i nuovi principi attivi che sono stati resi disponibili.

Questi farmaci non hanno tuttavia contribuito a far scomparire l'idea che la schizofrenia richieda un trattamento continuativo per tutta la vita, mentre hanno generato enormi profitti alle industrie produttrici². Naturalmente, sia questi profitti che il potere che ne deriva possono essere usati male^{3,4}. Va tenuto comunque presente che l'industria farmaceutica investe in ricerca e sviluppo più di tutte le fonti indipendenti e le cose sono destinate a restare così per molto tempo. L'inarrestabile marketing farmaceutico (che si esprime in tante forme: pubblicità, articoli scientifici, eventi formativi, presentazioni ai congressi degli *opinion leader*, pressioni sugli estensori delle linee guida, informazioni prodotte per i media, visite degli informatori, fino alle cene non proprio gratuite)^{5,6} alimenta costantemente la speranza che il nuovo farmaco sia sicuramente meglio del vecchio (**box 2**). Per almeno 20 anni dal momento della loro prima commercializzazione, il prezzo dei nuovi farmaci rimane elevato e molti Paesi in via di sviluppo non sono in grado di acquistarli.

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

Il dato da ricordare è che i 4/5 delle persone che soffrono di disturbi schizofrenici vivono in Paesi con un tenore di vita medio o basso, in cui sono prevalentemente disponibili i neurolettici meno costosi. Poiché il marketing farmaceutico avviene su scala globale, uno dei cardini della sua strategia è certamente quello di far sentire in colpa tutti coloro che continuano ad usare i vecchi farmaci, che costano poco, facendo in modo che si sentano responsabili di offrire una “seconda scelta”.

Interessi commerciali ed evidenze cliniche

È difficile venire a conoscenza di dati attendibili sugli effetti di questi trattamenti, e può diventare pressoché impossibile nel periodo in cui sono maggiormente in gioco gli interessi economici. Col passare del tempo, diventano disponibili dati più completi degli studi clinici e, contemporaneamente, cominciano ad emergere gli studi con risultati meno favorevoli, che non erano stati pubblicati^{7,8}.

Inoltre, quando un farmaco perde il brevetto, le ditte possono diventare più generose con i dati. Per quanto questa situazione non sia accettabile, è probabile che i tempi di un cambiamento saranno lenti⁹.

Sono i Paesi ricchi che sviluppano e valutano i nuovi farmaci e sono questi stessi Paesi che sono al centro, per i primi anni, delle iniziative promosse dal marketing delle aziende farmaceutiche. Poiché la battaglia tra gli eserciti del marketing ha come teatro questi stessi Paesi, durante la battaglia si alzano alte nubi, che oscurano la vista.

Ci vogliono decenni prima che questa polvere, la polvere del marketing, arrivi a depositarsi.

Negli ultimi 20 anni, milioni di persone che soffrono di disturbi schizofrenici nei Paesi più sviluppati sono state coinvolte nella battaglia che vedeva scontrarsi le truppe delle aziende produttrici dei nuovi antipsicotici. In queste battaglie ci sono vincitori e vinti, ma sono molti quelli che vincono.

In questo stesso periodo di tempo, molti pazienti nei Paesi in via di sviluppo possono soltanto assistere da lontano a questa battaglia e sono “costretti” a usare i vecchi farmaci dei quali, peraltro, si conoscono molto meglio pregi e difetti.

La battaglia sui neurolettici di ultima generazione sta ormai per concludersi e la maggioranza dei dati, positivi e negativi, sono disponibili. Sono passati molti anni e proprio nel momento in cui anche i Paesi meno ricchi sono in grado di acquistarli, queste battaglie hanno perso gran parte della loro urgenza e della loro aggressività.

Il paradosso del trattamento per la schizofrenia

Qual è l'aspetto paradossale dell'attuale trattamento della schizofrenia?

La pratica clinica basata sulle evidenze si fonda sul principio di un uso giudizioso delle migliori evidenze disponibili, sia nel trattamento quotidiano dei pazienti sia nello sviluppo delle politiche sanitarie¹⁰.

Questo uso giudizioso delle migliori evidenze disponibili nel trattamento dei disturbi schizofrenici è possibile dappertutto. Il punto è che quando i farmaci diventano accessibili ai

box 2

Una bibliografia aggiornata sul confronto tra neurolettici tipici e neurolettici atipici

ad integrazione di quelli già citati da Adams et al.

1. Tyrer P, Kendell T. *The spurious advance of antipsychotic drug therapy*. Lancet 2009; 373: 4-5.
2. Leucht S et al. *Second generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. Lancet 2009; 373: 31-41.
3. Lewis S, Liebermann J. *CATIE and CUTLASS: can we handle the truth?* British Journal Psychiatry 2008; 192: 161-3.
4. Gardner DM et al. *Modern antipsychotic drugs: a critical overview*. CMAJ 2005; 172: 1703-11.
5. Leucht S et al. *Methodological issues in current antipsychotic drug trials*. Schizophrenia Bulletin 2008; 34: 275-85.
6. Kane JM, Leucht S. *Unanswered questions in Schizophrenia drug trials*. Schizophrenia Bulletin 2008; 34: 302-9.

Paesi in via di sviluppo, le evidenze possono essere sicuramente migliori per i pazienti che vivono in questi Paesi rispetto a quelle disponibili nel momento in cui questi farmaci sono stati inizialmente commercializzati, nei soli Paesi sviluppati.

I dati più recenti, che derivano da studi pragmatici di ampie dimensioni, finanziati da fonti indipendenti non fanno che rafforzare questa convinzione^{11,12}.

Se gli antipsicotici atipici vengono messi a confronto con l'aloiperidolo, un antipsicotico con effetti avversi ben conosciuti, è facile che essi dimostrino di avere un profilo di tollerabilità favorevole¹³. Se, però, questi nuovi farmaci vengono messi a confronti con altri farmaci della generazione precedente, le differenze sul piano sia dell'efficacia che della tollerabilità tendono a scomparire. **Questi risultati sono stati così sorprendenti da lasciare frastornati gli stessi ricercatori**, indecisi sui messaggi da diffondere; anche le riviste scientifiche sembrano in difficoltà a sostenere la pubblicazione di ulteriori ricerche.

Sia nei Paesi ricchi che in quelli in via di sviluppo non c'è quindi alcuna ragione per alimentare colpe in chi utilizza i farmaci della prima generazione. L'uso di questi farmaci è più probabile che sia fondato su evidenze più solide e convincenti di quelle che vengono offerte a supporto degli ultimi arrivati, che sono offuscate dalla polvere del marketing. **C'è quindi un enorme bisogno di studi clinici pragmatici che siano indipendenti e realizzati con una metodologia accettabile**. Questi studi pragmatici dovrebbero essere condotti prima di una distribuzione globale dei nuovi principi attivi, anche per offrire una migliore protezione ai pazienti dei paesi più sviluppati, che rischiano di essere protagonisti non ufficiali di un enorme studio naturalistico, successivo alla commercializzazione.

Bibliografia

Disponibile in www.dialogosuifarmaci.it