

# La polvere del marketing

## lo sponsorship bias nella ricerca psichiatrica

G TIBALDI<sup>1</sup>

### Premessa

Nel maggio del 2008 la ditta titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di quetiapina (Astrazeneca) ha richiesto all'Agenzia olandese (Paese di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento) l'estensione delle indicazioni terapeutiche del farmaco alla depressione maggiore, richiesta che non è stata soddisfatta.

In risposta a tale rifiuto, l'azienda ha attivato una procedura di arbitrato con l'EMA, che si è conclusa nell'aprile 2010, quando è stato dato parere positivo per l'allargamento di indicazione come terapia aggiuntiva nella depressione maggiore, per la formulazione a rilascio modificato, pur ammettendo la mancanza di dati di efficacia e di sicurezza a lungo termine (*cf* pagg. 226-7).

L'utilizzo *off-label* degli antipsicotici atipici è molto diffuso nella pratica clinica, sebbene le evidenze disponibili non sembrino affatto convincenti, come riportato nel seguente articolo.

### L'utilizzo off-label degli antipsicotici atipici: una pratica che precede la legittimazione scientifica

Il *British Medical Journal* ha segnalato, nell'ultimo anno, tre sentenze, con forti sanzioni economiche, a sfavore di Astrazeneca (quetiapina, 520 milioni di dollari di multa<sup>1</sup>), Eli Lilly (olanzapina, 1 miliardo e 400 milioni di dollari di multa<sup>2</sup>) e Pfizer (ziprasidone e altri tre farmaci, 2 miliardi e 300 milioni di dollari di multa<sup>3</sup>), per "off-label marketing".

Tra le patologie "improprie" per cui le tre aziende (ed i loro rispettivi antipsicotici) sono state multate rientra certamente la depressione (oltre alle demenze, alla sindrome da deficit di attenzione e iperattività - ADHD, al disturbo post traumatico da stress - PTSD, al trattamento a lungo termine del disturbo bipolare, all'insonnia).

Queste sentenze, che hanno visto le rispettive aziende accettare le accuse di promozione illecita dell'utilizzo *off-label* e patteggiare la cifra da pagare, confermano su un piano giudiziario quanto è chiaramente noto sul piano della pratica clinica: un farmaco che ottiene l'approvazione iniziale della FDA per il solo trattamento della schizofrenia e degli episodi maniacali, dopo qualche anno viene abitualmente utilizzato come stabilizzatore dell'umore, come antidepressivo, come inibitore di comportamenti anomali (nella demenza e nell'ADHD), come ansiolitico e nella sindrome post-traumatica da stress<sup>4</sup>.

Nel caso della quetiapina, uno degli utilizzi *off-label* più recenti, è quello relativo alla gestione delle crisi di astinenza da cocaina e nella prevenzione delle recidive.

La norma in base alla quale le aziende sono state condannate è quella che sancisce che l'utilizzo *off-label* è legale, mentre è illegale la promozione dell'utilizzo *off-label*.

Pochi mesi fa, il *JAMA*<sup>5</sup> ha segnalato che circa il 40% dei profitti che le aziende traggono dalla vendita degli antipsicotici (complessivamente 13 miliardi di dollari negli USA, nel 2007) deriva dal loro utilizzo *off-label*.

Lo stesso articolo sottolineava il fatto che le evidenze sui rischi metabolici di questi farmaci non sembrano in grado di convincere chi li prescrive ad orientarsi su altri farmaci.

Il tema della sicurezza e della tollerabilità dei farmaci è invece decisivo per le commissioni degli enti regolatori internazionali: dopo il caso rofecoxib, i dati sulla mortalità hanno assunto una particolare rilevanza. Prova ne sia la decisione della FDA che ha espresso parere sfavorevole all'utilizzo della quetiapina nel trattamento della depressione e dell'ansia non tanto per la fragilità delle evidenze di efficacia disponibili, quanto piuttosto sulla base dei dati che dimostrano che gli antipsicotici atipici (senza differenze con i tipici) raddoppiano il rischio di morte improvvisa, per problemi cardiaci<sup>6,7</sup>.

Le evidenze di efficacia sembrano quindi giocare un ruolo del tutto secondario, sia nel passaggio dall'utilizzo iniziale approvato ai tanti usi *off-label* successivi, sia nel processo decisionale che regola la presenza od il ritiro, dal mercato planetario, di uno specifico principio attivo<sup>8</sup>.

La conferma di questo scarso peso delle evidenze di efficacia nel legittimare gli utilizzi *off-label* è rappresentata dalla scarsa qualità degli studi di efficacia che le aziende finanziano per dare un supporto scientifico alle proprie richieste di autorizzazione per sempre nuove patologie<sup>9</sup>.

### La promozione scientifica dell'off-label è legale?

L'esempio che possiamo utilizzare è quello relativo agli studi che sono stati condotti per dimostrare l'efficacia della quetiapina come farmaco da aggiungere ad un antidepressivo<sup>10-13</sup> quando l'antidepressivo da solo non produce una risposta clinica soddisfacente (*augmentation*).

Questo gruppo di studi merita un'attenzione specifica perché consente di individuare il percorso "scientifico" che trasforma un antipsicotico in uno stabilizzatore dell'umore e, subito dopo, in un antidepressivo.

La componente che definirei "magica" di questa trasformazione è che, al termine di questa trasformazione, tutti gli utilizzi sono legittimi e spingono l'antipsicotico in una zona mitica della storia della medicina: la ricerca della "panacea" (un principio attivo risolutivo per tutte le patologie mentali).

Nel caso della quetiapina, essa è stata inizialmente registrata ed autorizzata solo come antipsicotico per i disturbi di area schizofrenica e per gli episodi maniacali del disturbo bipolare: come molti altri neurolettici atipici, i passaggi successivi della sua trasformazione sono stati (o saranno) i seguenti:

1. utilizzo a lungo termine nei disturbi bipolari, per la prevenzione delle recidive, con passaggio da antipsicotico a stabilizzatore dell'umore;
2. utilizzo nei pazienti bipolari in fase depressiva che non rispondono adeguatamente all'antidepressivo, come farmaco aggiuntivo;

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

3. passaggio successivo ad antidepressivo, in monoterapia, sia nelle forme bipolari che in quelle unipolari.

Gli studi che sono stati presentati agli organismi europei per chiederne la registrazione come farmaco da utilizzare nel trattamento delle fasi depressive di un disturbo bipolare hanno quasi tutti un eclatante "profilo aziendale".

L'unica (apparente) eccezione è l'articolo che ha come primo autore Yargic<sup>13</sup>, dove sono assenti, però, tutte le necessarie informazioni sui finanziamenti e sui conflitti di interesse degli autori. Tutti gli studi sono stati finanziati da Astrazeneca. Quattro articoli (Bauer<sup>10</sup>, McIntyre<sup>12</sup>, Doree<sup>14</sup>, Cutler<sup>15</sup>) vedono, tra gli autori, uno o più dipendenti della Astrazeneca; tutti e quattro questi articoli sono stati scritti con il supporto editoriale della stessa agenzia di "ghostwriting", la *Complete Medical Communication*. L'unico articolo che non segnala elementi a favore della associazione quetiapina+antidepressivo, è quello (Garakani et al<sup>11</sup>) che ha ricevuto solo il finanziamento della Astrazeneca, ed è stato quindi scritto effettivamente dagli autori.

L'articolo di Cutler<sup>15</sup> e collaboratori è particolarmente importante perché rivela in modo esplicito quale sia la tappa successiva di questa trasformazione della quetiapina in antidepressivo: il passaggio ad un utilizzo del farmaco come monoterapia nella depressione, in alternativa agli antidepressivi, anziché come farmaco da aggiungere all'antidepressivo.

Tutti gli studi citati hanno **gravi limiti metodologici**, legati alla breve durata del periodo di valutazione ed al breve periodo di valutazione della mancata risposta all'antidepressivo, prima della decisione di ricorrere ad una integrazione con la quetiapina.

Molti di questi limiti metodologici e pratici sono stati sottolineati anche da Cipriani et al<sup>16</sup>, nel commento ad una metanalisi pubblicata nel 2007: la brevità del periodo di osservazione (4 – 12 settimane) è poco congrua già per gli antidepressivi, ma è straordinariamente incongrua per gli antipsicotici, il cui profilo di intollerabilità emerge soprattutto a lungo termine. Nonostante la brevità degli studi, chi riceve l'associazione antidepressivo ed antipsicotico atipico presenta tassi più elevati di interruzione per effetti indesiderati.

È quindi perfettamente condivisibile la cautela dell'Agenzia olandese, cui era stato affidato il compito di valutare la solidità delle evidenze disponibili e che ha dato parere sfavorevole a questa autorizzazione, costringendo l'EMA ad una decisione autorizzativa in chiaro contrasto con l'esperto a cui aveva chiesto un parere autorevole.

## Bibliografia

1. Iheanacho I. When truth lies buried. *BMJ* 2010; 340: c604.
2. Kmietowicz Z. Eli Lilly pays record \$1.4bn for promoting off-label use of olanzapine. *BMJ* 2009; 338: b217.
3. Hopkins Tanne J. Pfizer pays record fine for off-label promotion of four drugs. *BMJ* 2009; 339: b3657.
4. Shekelle P et al. Comparative effectiveness of off-label use of atypical antipsychotics. Comparative effectiveness review no. 6. (prepared by the Southern California/Rand Evidence-based Practice Center under contract no. 290-02-0003.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007. [www.effective-healthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effective-healthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
5. Kuehn BM. Questionable antipsychotic prescribing remains common, despite serious risks. *JAMA* 2010; 303: 1582-4.
6. Ray WA et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Eng J Med* 2009; 360: 225-35.
7. Kuehn BM. FDA Panel Issues Mixed Decision on Quetiapine in Depression and Anxiety. *JAMA* 2009; 301: 2081-2.
8. Fugh-Berman A, Melnick D. Off-label promotion, on target sales. *PLoS Medicine* 2008; 5: 1432-5.
9. Papakostas et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 826-31.
10. Bauer M et al. Extended-release quetiapina as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psych* 2009; 70: 540-9.
11. Garakani A et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapina augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 269-75.
12. McIntyre A et al. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depression and Anxiety* 2007; 24: 487-94.
13. Yargic LI et al. A prospective randomized single-blind, multi-center trial comparing the efficacy and safety of paroxetine with and without quetiapine therapy in depression associated with anxiety. *Int J Psych Clin Pract* 2004; 8: 205-11.
14. Doree JP et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 333-41.
15. Cutler et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine – controlled study. *J Clin Psych* 2009; 70: 526-39.
16. Cipriani et al. Review: Atypical antipsychotics are effective adjuncts for treatment resistant depression, but increase discontinuation due to adverse effects. *EBMH* 2008; 11: 14.