

TUTTO IL VIOXX MINUTO PER MINUTO

Nel BMJ del 20 gennaio 2007 è apparso un articolo dal titolo “**What have we learnt from VIOXX?**” di un gruppo di ricercatori, fra cui Harlan Krumholz, primo firmatario, consulenti di parte civile nei processi intentati di recente a Merck per il caso Vioxx. Gli AA riesaminano tutta la vicenda del farmaco alla luce di importanti documenti venuti in loro possesso in occasione della vertenza legale e resi pubblici in appendice (sono tutti facilmente scaricabili dalla rete). Ho pensato di riassumere la storia come viene raccontata, “minuto per minuto”. Si tratta di una lettura a mio avviso molto appassionante, coinvolgente ed educative nel contempo. Per queste vicende oggi Merck deve far fronte a circa 30.000 richieste di risarcimento, ma respinge le accuse negando ogni sorta di responsabilità.

Alcuni ricercatori Merck, attraverso studi sperimentali su soggetti volontari sani, già nel 1996/7 erano a conoscenza del fatto che il rofecoxib riduceva della metà l'escrezione urinaria di metaboliti della prostaciclina, alterando la bilancia coagulativa in senso protrombotico. I dirigenti fecero allora pressione sugli autori di tali ricerche in modo che ammorbidissero questi dati: il manoscritto per la pubblicazione non diceva più "*la biosintesi sistemica di prostaciclina viene ridotta dal rofecoxib*" bensì "*la cox2 può giocare un ruolo nelle sintesi di prostaciclina*", molto più neutro e meno allarmante.

Nonostante quindi Merck fosse perfettamente a conoscenza dell'inclinazione trombofilica del Rofecoxib, non avviò alcuno studio sul rischio cardiovascolare. I 9 studi condotti per la registrazione furono tutti di breve durata, con un numero ridotto di pazienti e a basso rischio cardiovascolare. Questi studi non contenevano procedure standard di registrazione di eventi CV. I dati di una successiva metanalisi che prendeva in considerazione il rischio CV furono raccolti in una "*carta cardiovascolare*" distribuita ai medici generalisti per minimizzare questo rischio : tale documento non ebbe mai l'approvazione della FDA.

(Questo documento portava alla fine la dicitura “solo per i rappresentanti Merck, da non lasciare ai medici”).

www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz_Vioxx/Merck2000Cvcard.pdf

Nel gennaio 1999 Merck lanciò il suo studio più importante e di grandi proporzioni sul Rofecoxib (VIGOR). Lo studio, condotto su 8000 pazienti, iniziò senza una procedura standard di raccolta degli eventi CV e senza la presenza di un cardiologo nel *Safety monitoring board* (comitato indipendente deputato a seguire gli studi durante il loro svolgimento).

Già nei dati preliminari presentati al *safety monitoring board* nel novembre '99 si evidenziava un incremento del rischio di morte o di eventi CV severi del 79% in un braccio rispetto all'altro (P=0.007). Si rivedero allora le cifre che vennero confermate il mese successivo: il *safety monitoring board* permise che lo studio

proseguisse fino al completamento dell'end point primario (raggiungimento del numero di eventi GI, previsto per il marzo 2000) ma a patto che di lì in poi venissero monitorati attentamente anche gli eventi avversi CV.

In realtà, come si venne a sapere solo in seguito, all'interno del *safety monitoring board* era presente un macroscopico conflitto di interessi: il suo coordinatore aveva avuto un contratto biennale con la Merck due settimane prima che lo studio VIGOR venisse concluso. Lo studio mostrò poi, come tutti sanno, che a fronte di una chiara riduzione del rischio GI, l'uso del Rofecoxib comportava un altrettanto evidente incremento del rischio CV (RR 5.00, 95% intervallo conf da 1.68 a 20.13).

Quando questi dati erano circolati con preoccupazione all'interno della Merck, prima della pubblicazione sul NEJM, il direttore scientifico Scolnick cercò di minimizzare la portata negativa del rischio CV attraverso e-mail interne ("è un peccato, ma l'incidenza è così bassa...").

Poi le cose andarono come già sappiamo, gli eventi GI furono raccolti per un mese in più di quelli CV, con una procedura quanto meno singolare.. Una volta pubblicato lo studio gli eventi a favore furono presentati in modo da oscurare quelli contro. In realtà in quel mese in più vi furono altri 3 infarti del miocardio non conteggiati, e nessun evento nel gruppo trattato con naprossene. Ma anche in questo caso il fatto venne minimizzato da Merck in vari modi. Si cercò anche di presentare il naprossene come cardioprotettivo e quindi il rofecoxib come 'neutro', in assenza di evidenze a supporto di questa ipotesi.

Il Vioxx venne sostenuto da una campagna martellante, con più di un milione di 'reprints' dello studio VIGOR distribuiti a medici e professionisti del settore. Nel 2006 i nodi vennero al pettine e fu lo stesso NEJM ad esprimere forti dubbi sulla correttezza dell'operato della Merck, accusata di aver manipolato e nascosto alcuni dati. Ma nessuno degli autori dello studio VIGOR ha mai ammesso colpa alcuna fino ad oggi, anzi, tre di loro continuano a collaborare attivamente con Merck.

Pochi ricercatori osarono criticare il Vioxx prima del suo ritiro dal mercato (30 sett 2004) e quelli che ci avevano provato ricevettero pressioni da parte di Merck, nel loro ambiente accademico, perchè non proseguissero su questa strada (come viene ben documentato dagli AA).

Merck proseguì nel suo intento di rafforzare l'immagine positiva del Vioxx, cercandone altre indicazioni attraverso nuovi studi. Proprio uno di questi, lo studio APPROVe, evidenziò ancora una volta in rischio cardiovascolare del farmaco. Lo studio era condotto da 7 autori dei quali ben 5 erano impiegati Merck. Anche qui l'evidente aumentato rischio CV del Rofecoxib venne edulcorato in quanto si appalesava, così venne spiegato, solo dopo ben 18 mesi di trattamento continuativo. Successivamente Merck dovette ammettere che i dati erano stati manipolati con un calcolo statistico incorretto e che il rischio CV si

poteva evidenziare in tempi più brevi: ancora una volta l'ammissione non fu spontanea ma sollecitata dal NEJM attraverso i suoi *peer reviewers*. In questa vicenda il NEJM ha avuto un ruolo importante, per aver validato per la pubblicazione gli studi VIGOR e APPROVe. Solo più tardivamente ha costretto Merck ad una revisione dei suoi errori, anche dietro la pressione incalzante degli eventi giudiziari del farmaco.

Altre riviste autorevoli sono state coinvolte in questa vicenda. *Circulation* ha pubblicato nel 2001 una metanalisi favorevole al Rofecoxib nei riguardi del rischio CV, senza alcun commento editoriale nonostante che 5 autori su 7 fossero in paga a Merck e che gli altri due avessero ricevuto finanziamenti dalla stessa. Un conflitto di interessi così evidente, venne riconosciuto persino da un dirigente Merck in occasione di uno dei processi per la vicenda Vioxx.

Anche l'autorevole *Annals of Internal Medicine* cadde nel tranello di pubblicare uno studio molto favorevole al Vioxx (ADVANTAGE), senza sapere che era opera di un ghostwriter targato Merck, e salvo poi scusarsene con i lettori.

Con investimenti di miliardi di dollari Merck, in precedenza una delle più stimate case farmaceutiche USA, ha condotto gli studi di registrazione del Vioxx, ha pagato direttamente alcuni autori ed ha pesantemente condizionato la stesura dei manoscritti e l'elaborazione dati. Dal 1999 al settembre 2004 sono state staccate 107 milioni di ricette e nessuno tra coloro che ha usato il farmaco è stato prima informato del rapporto rischio/beneficio relativo al suo uso.

Si è rotto un meccanismo di fiducia con i pazienti che andrà pazientemente ricostruito.

Si è scoperto anche che una considerevole mole di studi sul Rofecoxib erano stati condotti dalla Merck e mai fatti visionare alla FDA se non dopo il primo processo intentato alla casa farmaceutica da privati cittadini. Ciò ha impedito di fatto che ricercatori indipendenti si potessero occupare seriamente del rischio CV includendo questi dati sfavorevoli negli studi metanalitici.

Non può essere l'industria a scegliere ciò che va pubblicato e ciò che invece va occultato. Dal canto loro le riviste scientifiche devono imparare che quanto più complesso e costoso è uno studio tanto più attentamente va analizzato prima della pubblicazione, proprio per i forti interessi economici in gioco. Gli studi di grandi dimensioni andrebbero accompagnati preferibilmente da editoriali indipendenti di commento, che aiutino il lettore alla formazione di un giudizio critico. Vanno penalizzati i ricercatori che di fatto accettano di apporre la loro firma ad un articolo scritto dall'industria farmaceutica, a meno che non lo dichiarino espressamente. Se successivamente alla pubblicazione emergono dati discordanti dovuti a bias di pubblicazione o altro, gli autori devono farsene carico, informare prontamente la rivista che li ha pubblicati ed inviare gli *errata corrige* a tutte le citazioni dell'articolo che appaiono sul web. Questo dovrebbe essere sempre richiesto come precondizione all'accettazione di un manoscritto.

Gli eventi recenti rendono evidente che gli interessi dei pazienti vanno protetti più

efficacemente. Un nuovo patto di collaborazione va stipulato fra industria, accademici, riviste scientifiche, medici tutti e governo per lo sviluppo di nuovi farmaci più sicuri.

Giovanni Peronato
U.O.s. di Reumatologia
Dipartimento di Medicina
Ospedale S. Bortolo
36100 - Vicenza