

VIOXX last minute: canguri, riviste taroccate, autori fantasma, mazzette, intimidazioni e ... altro.

Una nuova ed avvincente puntata che aggiunge altri particolari piccanti alla nota vicenda del VIOXX (**Very Intriguing Object XX-rated**) e che provo a riassumere.

1. VIOXX e canguri

Il 9 di novembre del 2007 è una data storica per quanti negli USA avevano fatto causa a Merck per i danni causati dal Vioxx : un accordo viene raggiunto con i legali della parte offesa ed il colosso farmaceutico paga un risarcimento di 4.85 miliardi di dollari ai 44.000 querelanti. Si è così ottenuto di non validare alcun nesso causale fra farmaco e danni dichiarati (*not an admission of fault or causation*). Questo renderà di per sé molto difficile per i pazienti di altri paesi ottenere un risarcimento da Merck.

Per circa 10.000 cittadini del Regno Unito é arrivata infatti la doccia fredda. Il *Guardian* ha annunciato che il NHS non li assisterà in caso di battaglia legale nei confronti di Merck, con il rischio che nell'eventualità di perdita debbano pagare di tasca propria le spese processuali (1).

Dagli USA e dall'Inghilterra la vicenda fa ora un grande balzo per giungere nella terra dei canguri. In Australia é in corso una class action per i danni presunti provocati dal Vioxx. Sembra difficile però, proprio a causa del giudizio USA di non colpevolezza, che si possa raggiungere un risultato positivo per almeno 1000 australiani che hanno ricorso presso il tribunale federale di Melbourne.

Nel processo i legali Merck sostengono la tesi dell'insufficienza di prove (contraddittorie ed incerte secondo loro) che accusano Vioxx, il cui ritiro volontario dal mercato sarebbe stato solo un atto di responsabilità, non un'ammissione di colpa.

Non è tanto sul rapporto causa effetto dunque che si gioca la partita, la Corte Federale si dovrà pronunciare piuttosto su altri quesiti:

- *quanto sapeva Merck circa la tossicità del farmaco e quando esattamente lo aveva saputo?*- E poi - *è corretto che Merck fino al 2004 abbia attivamente promosso le vendite del farmaco in base alle conoscenze che già allora erano manifeste?*-. Ricordiamo per inciso che nel solo 2003 le vendite del Vioxx ammontarono a 2.5 miliardi di dollari. Nella linea di difesa adottata da Merck si afferma tra l'altro che la responsabilità diretta della prescrizione di Vioxx ricade sul singolo medico che aveva in cura quel paziente e non riguarda la ditta produttrice (2). La partita è dunque aperta.

2. VIOXX e riviste taroccate

A latere della vicenda legale australiana è venuta a galla una storia curiosa ed inquietante che riguarda inizialmente *Australasian Journal of Bone and Joint Medicine* (3). Una rivista questa, con tanto di board editoriale, distribuita da un gruppo di tutto rispetto come Elsevier (editore del *Lancet*).

Cos'è che non va? George Jelinek, già membro della World Association of Medical Editors, e testimone per l'accusa, taglia corto e al processo definisce *AJBJM* un semplice veicolo pubblicitario (*marketing publication*) (4). Dopo aver rivisto con attenzione i numeri pubblicati fra il 2003 e 2004, ha affermato che un lettore 'medio' non avrebbe potuto capire che non si trattava di una rivista indipendente (5). Solo un esame attento lo avrebbe potuto scoprire. Ad esempio dei 21 articoli del primo numero quattro parlavano di Fosamax, nel secondo numero su 29 articoli pubblicati nove parlavano di Vioxx e dodici di Fosamax, tutti in termini positivi. L'editoriale di accompagnamento, siglato "B&J" era in realtà un falso commento in quanto proveniva dallo sponsor stesso. Si trattava comunque di articoli o *reviews* già apparsi su altre testate Elsevier, corredati di pochissime voci bibliografiche. Scoperta la reale natura di *AJBJM* il gruppo Elsevier fu non poco imbarazzato nell'ammettere che si trattava di una pubblicazione completamente sponsorizzata, tale da non potersi fregiare del titolo di "Journal".

Non era l'unico esempio, successivamente si scopriva che almeno altre cinque pubblicazioni erano veicoli commerciali, anche se Elsevier Australia si è rifiutata di rivelare il nome dello sponsor (2). Così molti medici australiani rimanevano impressionati da quanto spazio riviste 'indipendenti' dedicassero ai prodotti Merck. Secondo *The Scientist* (6) Elsevier starebbe rivedendo i criteri di partnership con i gruppi farmaceutici dopo la figuraccia fatta in Australia.

Successivamente veniva fuori che nel catalogo Elsevier fra il 2000 ed il 2005 erano presenti altre pubblicazioni, sponsorizzate da una compagnia farmaceutica non nominata, e che apparivano in tutto e per tutto come indipendenti e *peer reviewed*. *The Scientist* ha ottenuto di recente la lista aggiornata di queste riviste 'taroccate', in tutto nove (*The Australasian Journal of Bone and Joint Medicine, the Australasian Journal of Neurology, the Australasian Journal of Hospital Medicine, the Australasian Journal of General Practice, the Australasian Journal of Cardiology, the Australasian Journal of Cardiovascular Medicine, the Australasian Journal of Clinical Pharmacy, the Australasian Journal of Clinical Practice, and the Australasian Journal of Musculoskeletal Medicine*).

Elsevier non ha voluto in seguito rivelare quanto pagato da Merck per queste testate (6), distribuite ai medici di base (GP) fra le 2mila e le 10mila copie, arrivando ad una punta di 20mila copie (circa una per ogni GP australiano!). La stessa Elsevier ha poi reso noto il nome di altre 13 riviste già registrate in Australia e già dotate di ISSN (International Standard Serial Number) ma ancora non uscite su carta stampata.

Michael Gansen, CEO della divisione scientifica Elsevier, venuto a conoscenza di tutto questo, ha preso le distanze affermando trattarsi di pratica inaccettabile (7).

Ha assicurato un'indagine interna per conoscere se vi fossero altri casi analoghi, ma, come ha dichiarato, pensa si tratti di un fatto isolato. Anche se le persone coinvolte hanno lasciato la casa editrice egli è conscio del danno di immagine arrecato ma, ha assicurato, l'integrità di Elsevier sarà maggiormente tutelata in futuro.

3. VIOXX e autori fantasma

Nel 2001 appare su *Circulation* una metanalisi rassicurante circa il paventato rischio cardio-vascolare del Vioxx, porta come primo autore una firma prestigiosa, quella del dott. Marvin Konstam del Tufts University Medical Center di Boston (8). Due mesi dopo un articolo su JAMA (9) mette in dubbio questa tesi sostenendo invece la possibile trombogenicità del Vioxx. L'articolo di *Circulation* era già stato rifiutato da JAMA per la debolezza dei suoi assunti (tra l'altro ben cinque dei sette autori erano dipendenti Merck).

2004 settembre, VIOXX viene ritirato dopo che lo studio APPROVe ha evidenziato il raddoppio di eventi trombotici vs placebo (10)

Nei quattro anni che separano la metanalisi 'rassicurante' con l'autorevole firma di Konstam dal ritiro del farmaco quanti milioni di persone avranno usato il Vioxx?

Il 16 aprile 2008 sul *Boston Globe* appare una denuncia : l'articolo di *Circulation* non sarebbe stato scritto da Konstam ma da dipendenti Merck (11). Il dr Konstam si è difeso rifiutando la qualifica di autore fantasma ma definendosi piuttosto autore 'invitato (*guest-author*), pratica non infrequente di questi tempi. Lo scorso maggio ha rilasciato un comunicato stampa nel quale confermava di non avere avuto un ruolo importante nella stesura dell'articolo (12) pur essendone il primo autore. In ogni caso, ha affermato, i dati disponibili in quella data erano tutti favorevoli al Vioxx, la metanalisi dunque non poteva che escludere un effetto trombogeno del farmaco. Infatti, afferma il cardiologo americano, è solo nel 2004, tre anni dopo, che arrivarono le evidenze e così il Vioxx venne prontamente ritirato dal commercio. Konstam prosegue affermando che la sua posizione nei riguardi del Vioxx era stata dubitativa e che sempre aveva sostenuto la necessità di ulteriori indagini, che arrivarono nel 2004 con lo studio APPROVe.

La metanalisi di *Circulation* concludeva affermando che non c'è evidenza che associ il rofecoxib ad un eccesso di rischio CV (no evidence that rofecoxib was associated with excess CV events compared with either placebo or non- naproxen NSAIDs). Ma in una e-mail interna di allora un ricercatore Merck, B.Morrison, commentava come le conclusioni della metanalisi fossero a suo avviso un pio desiderio (*wishful thinking*) più che una interpretazione critica dei dati. E proseguiva sostenendo come i numeri sembravano interpretati al solo scopo di supportare un'ipotesi preconstituita (4). Nonostante queste obiezioni la metanalisi venne pubblicata su *Circulation* nella versione già formulata.

Per il dr G. Jelinek (Ospedale di Perth, Australia) testimone al processo, l'articolo su *Circulation* era già stato scritto quando venne proposto ad un guest-author. Dopo che il dr Rory Collins (Clinical Trial Services Unit Oxford-UK) lo ebbe rifiutato l'offerta passò al dr. Kostam, il cui ruolo è stato troppo marginale per poterlo definire primo autore.

Il dr Jelinek a sostegno di questa affermazione cita una metanalisi con lo stesso impianto e conclusioni presentata all'EULAR di Praga nel giugno 2001 (13), almeno un mese prima che le bozze di quella apparsa poi su *Circulation*, fossero spedite al dr Konstam.

Il dr Nissen, coautore dell'articolo di JAMA (9) critico nei confronti del Vioxx, ha dichiarato che la metanalisi di *Circulation*, anche se rivista in parte dal dr Konstam rispetto alla versione portata all'EULAR di Praga, si presentava egualmente priva di indipendenza, una chiara mossa commerciale che necessitava solo di credibilità nei confronti dei lettori, ecco perché della scelta di un nome di spicco da inserire come primo autore (12).

4. VIOXX: intimidazioni e compensi

Graeme Peterson, un australiano di 58 anni, che ebbe un infarto nel 2003 dopo aver assunto rofecoxib per alcuni anni, sta conducendo una strenua battaglia nei confronti di Merck. Egli sostiene infatti che si sapeva già dei rischi del farmaco molto prima della sua rimozione dal mercato. Il suo legale ha avuto accesso a numerosi documenti. Così sono state rese pubbliche e-mail interne Merck a partire dal 1999, quando si iniziavano ad intravedere i problemi legati alla sicurezza del Vioxx e la competizione fra cox-2 cominciava a farsi serrata. Tra i destinatari comparivano una trentina di medici ospedalieri ed universitari suddivisi in favorevoli (avrebbero potuto influenzare positivamente il battage pubblicitario) e contrari. Si fa cenno a cifre sino a 50mila dollari da pagare a personaggi di spicco per avere la loro collaborazione in programmi divulgativi. In altri casi si segnalano medici da discreditarne perché non collaborativi. In una lettera del 2001 indirizzata a Merck un professore universitario di Stanford, James Fries, si lamenta delle pressioni ricevute da suoi colleghi e delle minacce di ritorsione quali il taglio dei fondi per la ricerca (14).

e altro...

E' del 7 maggio scorso il comunicato stampa CODACONS che informa come siano stati incaricati dal Tribunale di Roma alcuni medici consulenti per valutare il nesso di causalità tra l'uso del Vioxx e le patologie insorte, nonché tutti i danni alla salute riportati dai cittadini italiani ai quali era stato prescritto il farmaco.

Per chi abbia subito danni da Vioxx - ricorda il Codacons - è ancora possibile agire direttamente in Italia rivolgendosi all'associazione che sta seguendo le suddette azioni legali, ma è necessario inviare preliminarmente una lettera di formale richiesta risarcimento danni alla casa produttrice del Vioxx, al Ministero della Salute ed all'AIFA entro i cinque anni dal ritiro del farmaco dal mercato ossia entro il 30 settembre 2009 (15).

Giovanni Peronato
Reumatologo
Specialista ambulatoriale
Vicenza

BIBLIOGRAFIA

- (1) <http://www.guardian.co.uk/business/2009/may/04/merck-vioxx-campaign-parliament>
- (2) <http://www.i-sis.org.uk/VioxxAMerckyStory.php>
- (3) <http://www.theheart.org/article/966827/print.do>
- (4) Moynhian R. Publisher apologises for fake journal sponsored by Merck *BMJ* 2009;338:b1914
- (5) <http://www.the-scientist.com/blog/display/55671/>.
- (6) <http://www.i-sis.org.uk/VioxxAMerckyStory.php>
- (7) <http://www.the-scientist.com/blog/display/55750/>
- (8) <http://www.the-scientist.com/blog/print/55679/>
- (9) Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E and Gertz BJ. Cardiovascular Thrombotic Events in Controlled, Clinical Trials of Rofecoxib. *Circulation* 2001;104: 2280-2288.
- (10) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9599.
- (11) Bresalier RS et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2006;355(2):221.
- (12) http://www.boston.com/business/healthcare/articles/2008/04/16/journal_drug_firm_p_aid_mds_for_bylines/
- (13) <http://www.theheart.org/article/968025/print.do>
- (14) Shapiro DR, Barr E, Reicin AS. Cardiovascular safety profile of rofecoxib: A meta-analysis. European League Against Rheumatism Conference 2001. June 16, 2001. Prague, Czech Republic. Abstract OP0133.
- (15) Moynhian R. Court hears how drug giant Merck tried to "neutralise" and "discredit" doctors critical of Vioxx. *BMJ* 2009; 338: b1432
- (16) Tutte le informazioni per poter agire in giudizio sono riportate sul sito Codacons nella sezione intitolata agisci anche tu per i danni causati dal Vioxx, www.codacons.it

Gli indirizzi internet inclusi in Bibliografia sono stati consultati l'ultima volta il 10 giugno 2009.