

Baldoria di crimini di Big Pharma

Un rapporto speciale di Bloomberg Markets, a firma di David Evans intitolato “Big Pharma’s crime spree” (Baldoria di crimini di Big Pharma) (1), fornisce i particolari e i retroscena delle condanne sanzionate a Pfizer, Lilly e altre industrie farmaceutiche, costrette a pagare la gigantesca somma di 7 miliardi di dollari per avere pubblicizzato farmaci per indicazioni non approvate dalla FDA (Food and Drug Administration), l’agenzia regolatoria dei farmaci e degli alimenti degli USA.

Il rapporto racconta una complessa storia giudiziaria, fatta di tante puntate quante sono le cause intentate nei confronti delle ditte, di ammissioni parziali delle stesse, di promesse non mantenute (come quando il bambino, scoperto con il barattolo della marmellata appena rubato, giura – piangendo – che non lo farà più) o di comportamenti disinvolti (come quegli automobilisti che superano abitualmente i limiti di velocità, disposti a pagare la multa se vengono “beccati”). Ma anche di rivelazioni sorprendenti fatte da dipendenti “pentiti”, a vari livelli di responsabilità, che fanno luce sui meccanismi che allora, e presumibilmente ancora, permettono il lancio e inducono la prescrizione di nuovi farmaci, perché diventino ad ogni costo dei best seller e dei long seller, oltre i limiti imposti dalle indicazioni cliniche previste al momento della registrazione e dalle più elementari norme di sicurezza, secondo un’etica che tiene conto soprattutto della soddisfazione degli azionisti dell’industria. Quando il titolo di un’azienda quotata in borsa, come Pfizer, continua a salire del 10% all’anno, nonostante scandali e condanne, l’azionista non può che essere contento.

La Pfizer, accusata di avere, attraverso la sua affiliata Warner-Lambert, spinto i medici a prescrivere il Neurontin - un farmaco antiepilettico - per indicazioni non approvate dalla FDA, aveva raggiunto un accordo giudiziario dichiarandosi colpevole di marketing illegale. Per questo reato la Pfizer ha pagato la multa più salata della storia americana: 1,9 miliardi di dollari.

I legali dell’azienda avevano promesso al giudice responsabile dell’ufficio antifrodi sanitarie di Boston che non avrebbero mai più violato la legge, ma la promessa non fu mantenuta: la propaganda off-label non fu mai sospesa. La vendita del farmaco, che nel 2001 aveva fruttato 17,5 milioni, permise al Neurontin di piazzarsi per quattro anni di fila al quarto posto nella classifica dei farmaci più venduti, addirittura davanti al Viagra.

Alcuni degli argomenti utilizzati dall’accusa contro Warner-Lambert sono stati forniti da David Franklin, dottorato in microbiologia, prima ricercatore pediatrico ad Harvard a 18.000 dollari l’anno, poi dipendente di Warner-Lambert a 55.000 dollari per mantenere i contatti con i medici, sfruttando il suo titolo di dottorato, con un ruolo più da venditore che da scienziato. Il suo compito principale consisteva nel convincere i medici che il Neurontin era il farmaco migliore per una dozzina di usi off-label, dal dolore, ai disturbi bipolari alla depressione. Il dottor Franklin si rese conto che, proponendo questo farmaco per ogni genere di impiego, in realtà induceva i medici a sperimentarlo per usi impropri, spingendoli ad andare contro il voto ippocratico “primum non nocere”. In questo era anche sostenuto da una intensa campagna pubblicitaria, che prevedeva – tra l’altro – la distribuzione di depliant che descrivevano fantasiose proprietà del farmaco nell’aumentare il livello di energia dell’organismo. Non è molto diversa la storia, più recente, del farmaco Lyrica, che ripercorre le tappe delle indicazioni e degli usi off-label del Neurontin.

Gli avvocati della Pfizer omisero di dire, nel 2004, che l’azienda in quel momento stava utilizzando più di cento rappresentanti per promuovere i farmaci off-label. In particolare dal novembre 2001 Mary Holloway, capo area della Pfizer per gli stati del nordest americano, cominciò a istruire illegalmente il suo team di venditori perché promuovessero Bextra, un inibitore delle COX2, autorizzato dalla FDA solo per l’artrosi e per la dismenorrea, come analgesico adatto per qualsiasi tipo di dolore acuto (per questo si dichiarò colpevole nel marzo 2009). Dal 2001 alla fine del 2003 Pharmacia & Upjohn, prima come azienda indipendente, poi come facente parte di Pfizer, pagò oltre cinque milioni di dollari in contanti ai medici, per adescarli in località di villeggiatura dove i rappresentanti promuovevano l’utilizzo illegale off-label di Bextra. Questa attività promozionale fu bruscamente interrotta a causa del ritiro del farmaco da parte della FDA, nel 2005, in considerazione della sua pericolosità.

In questo, come in molti altri casi in cui le industrie si dichiararono colpevoli, o comunque furono multate per avere promosso scorrettamente farmaci per usi non approvati, milioni di pazienti vennero esposti a gravi rischi per la propria salute, dalle infezioni polmonari agli attacchi cardiaci, a impulsi al suicidio fino alla morte.

I 2,3 miliardi pagati dalla Pfizer (anche sotto forma di viaggi aerei e soggiorni alle isole Vergini, comprese partite di golf e massaggi) per il marketing off-label del Bextra e di tre altri farmaci rappresentano il 14% dei 16,8 miliardi ricavati dalle vendite di questi prodotti dal 2004 al 2008.

Nello stesso periodo i venditori dell'azienda spingevano in modo scorretto l'antibiotico Zyvox, il cui costo era di 150 dollari per ogni giorno di terapia, perché fosse prescritto al posto della terapia standard a base di vancomicina (già presente come farmaco generico al costo giornaliero di 18 dollari). Una pubblicazione della Pfizer conteneva una tabella in cui veniva mostrata la minore efficacia di Zyvox, rispetto alla vancomicina, nelle polmoniti da MRSA (stafilococco aureo meticillino resistente). Nonostante la promessa di sospendere la pubblicità scorretta, come era stato chiesto dal 2005 dall'autorità giudiziaria, la ditta continuò imperterrita almeno fino al 2007.

Le varie cause, civili e penali, che si sommarono contro Pfizer e le sue associate, portarono, nel 2009, a totalizzare per sei farmaci pubblicizzati off-label secondo la pubblica accusa, un'ammenda di 19,7 milioni.

Nel gennaio 2009 la Lilly, la più grande azienda produttrice di psicofarmaci, si dichiarò colpevole - accettando di pagare 1,42 miliardi - di avere pubblicizzato per almeno 4 anni Zyprexa, un farmaco approvato per il trattamento della schizofrenia, come farmaco antidemenza dell'anziano. In cinque trial clinici sponsorizzati dall'azienda, si osservarono 31 decessi sui 1184 pazienti che avevano assunto il farmaco per la demenza, un tasso doppio rispetto alle morti dei pazienti del gruppo placebo (come pubblicato in un articolo del 2005 su JAMA). Il ricavato delle vendite di Zyprexa (per molti anni fu il farmaco più venduto dalla ditta), dal 2000 al 2008, fu di 36 miliardi di dollari, cioè circa 25 volte la somma pagata in sanzioni.

Secondo Jerry Avorn, professore di farmacoeconomia alla Harvard Medical School e autore del libro "Powerful Medicines: the Benefits, Risks, and Costs of Prescription Drugs", il vezzo diffusissimo di promuovere farmaci off-label è un sintomo di un sistema sanitario distorto, che sottrae risorse per le terapie efficaci e sicure. In effetti si è calcolato che il 15% delle vendite di farmaci negli USA è da attribuire a usi non approvati e di efficacia non dimostrata, per un totale di 10 milioni di ricette ogni anno.

La Lilly ha un antico precedente che risale al 1985, quando si riconobbe colpevole di avere scorrettamente pubblicizzato il farmaco per l'artrosi Oraflex, ritirato dopo appena 4 mesi dall'immissione in commercio nel 1982: la FDA non era stata avvertita dei rischi di malattie e di morte legati al farmaco. L'ammenda pagata all'epoca fu di 25.000 dollari. Venti anni dopo ne furono pagati 36 milioni per la colpa, riconosciuta dalla ditta, di avere pubblicizzato il farmaco Evista, approvato dalla FDA solo per l'osteoporosi, presentandolo come una sostanza capace di ridurre il rischio di cancro al seno. "Eli-Lilly ha condotto questa campagna promozionale off-label incurante dei rischi potenziali per la salute e la vita dei pazienti": così si legge nel testo della sentenza.

Per finire, nel maggio 2001, alla conferenza annuale della Clinical Oncology Society, i rappresentanti della Schering-Plough presentarono il farmaco oncologico Termodar con risultati favorevoli in trial clinici contro placebo per utilizzi off-label, sostenendo che era stato approvato dalla FDA come farmaco di prima linea per i tumori cerebrali. Né i trial clinici né l'approvazione da parte della FDA erano veri; nonostante le richieste di sospendere la promozione del farmaco, essa continuò, assieme a quella dell'altro antitumorale Intron A, finché, solo nel 2006, l'azienda venne condannata a pagare un'ammenda di 415 milioni di dollari.

Va precisato che negli Stati Uniti, mentre la promozione off-label è proibita dal 1962 (dopo l'episodio del Talidomide), i medici possono prescrivere per qualsiasi uso tutti i farmaci approvati dalla FDA. Dal momento che la FDA non ha alcun potere nei confronti dei medici, ma solo verso

l'industria, sarebbe auspicabile che “la comunità medica si facesse carico delle sue responsabilità, al di là delle leggi delle vendite e del marketing”, come sostiene Michael Sullivan ex magistrato di Boston. Peter Lurie, direttore dell'associazione Public Citizen, ha sostenuto in varie occasioni, anche su Lancet e JAMA, che la maggior parte dei medici non si rende nemmeno conto della differenza tra prescrizione on e off label. I messaggi confusi contenuti nel materiale pubblicitario non aiutano i medici, per non parlare dei pazienti, a distinguere il buono dal cattivo.

E' tuttavia chiaro che, quando un'azienda usa metodi che prevedono il pagamento di somme da 250 a 1000 dollari ai medici che accettano di farsi affiancare per una intera giornata da un rappresentante durante la loro attività, diventa difficile per quei professionisti mantenere un comportamento autonomo, indipendente e coscienzioso.

Il consiglio che Lurie si sente di dare ai prescrittori è quello di chiedersi se l'uso che fanno dei farmaci è quello approvato dalla FDA e, nel caso non lo sia, se esistono forti evidenze scientifiche a sostegno della scelta terapeutica, soprattutto se vi sono dei rischi di pericolosità dei farmaci.

Traduzione e sintesi a cura di
Fabio Suzzi
Medico di famiglia, Imola

1) Evans D. Big Pharma's crime spree. Bloomberg Market Special Report december 2009.
Una versione ridotta del rapporto è accessibile online a questo link
<http://www.ahrp.org/cms/content/view/653/109/>