

## **Niente da dichiarare? Narrazioni di confine sul conflitto di interesse**

**Giancarlo Sturloni**

ICS - Innovazioni nella comunicazione della scienza, SISSA, Trieste

Il 15 settembre 2001 tredici tra le più prestigiose riviste mediche internazionali che fanno capo all'ICMJE, l'International Committee of Medical Journals Editors (tra cui *Jama*, *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*) pubblicano un editoriale comune dal titolo "Sponsorship, authorship, and accountability". Sono trascorsi solo quattro giorni dagli attentati terroristici che hanno raso al suolo le Twin Towers e sulle pagine di cronaca non avanza spazio per altri eventi. Nel mondo della ricerca scientifica, tuttavia, il contenuto di quell'editoriale è un importante grido di allarme: sono in gioco l'obiettività della ricerca biomedica e la credibilità dei filtri di garanzia finora costituiti dalle maggiori riviste internazionali.

### **Interessi in conflitto**

Nell'editoriale comune del 15 settembre 2001, i direttori delle riviste firmatarie denunciano le crescenti pressioni esercitate dalle industrie farmaceutiche. Il ruolo di garanti rivestito dai ricercatori clinici indipendenti affiliati ai centri medici accademici, che nei decenni scorsi hanno svolto un ruolo chiave nella progettazione e nella conduzione dei trial, rischia di diventare una reliquia del passato.<sup>1</sup>

Nell'editoriale si legge inoltre come, nonostante i benefici dei nuovi trattamenti appaiano sempre più limitati, i trial siano divenuti sempre più sofisticati e costosi.

---

<sup>1</sup> *Op.cit. (1)*

Portare sul mercato statunitense un nuovo farmaco oggi costa mediamente 500 milioni di dollari.<sup>2</sup> Per abbassare i costi, l'industria farmaceutica preferisce quindi puntare su gruppi di ricerca privati, le cosiddette CRO (Organizzazioni di ricerca a contratto), che nel 2000 hanno ottenuto il 60 per cento delle commissioni stipulate negli Stati Uniti. Le aziende sono così in grado di dettare le regole di partecipazione e può accadere che i ricercatori abbiano poca influenza sulla progettazione dei trial, non possano accedere ai dati grezzi o all'interpretazione dei risultati. Sempre più spesso, inoltre, le aziende impongono contratti-capestro che impediscono ai ricercatori di pubblicare i risultati del trial nel caso siano sfavorevoli allo sponsor; esistono casi ben documentati.<sup>3</sup>

Non tutti i membri dell'International Committee of Medical Journals Editors hanno sottoscritto il documento. Il *British Medical Journal*, per esempio, ha preferito pubblicare il proprio, più misurato, editoriale.<sup>4</sup> La rivista inglese non ignora il problema, tanto è vero che al conflitto di interesse ha dedicato il numero monografico del 31 maggio 2003, intitolato "Time to untangle doctors from drug companies". Tra gli articoli, spicca una review sistematica condotta da ricercatori nordamericani in cui si mostra che, rispetto alle ricerche finanziate con fondi pubblici, gli studi sponsorizzati dalle compagnie farmaceutiche hanno una più bassa frequenza di pubblicazione e probabilità quattro volte maggiori di riportare risultati favorevoli al prodotto venduto dallo sponsor.<sup>5</sup> Gli autori sottolineano che non si tratta di mancanza di rigore: dal punto di vista metodologico, le ricerche finanziate dall'industria non sono meno attendibili delle altre. Piuttosto, gli autori suggeriscono che in alcuni casi i trial sono disegnati appositamente per favorire il prodotto sotto esame (per esempio, scegliendo di comparare il nuovo farmaco con un placebo anche quando sul mercato esiste già un altro medicinale di provata efficacia, o somministrando il comparatore in dosi non ottimali). Le ricerche finanziate dalle case farmaceutiche, inoltre, sono più spesso pubblicate negli atti di convegni, noti per la mancanza di peer review e per avere un occhio di riguardo nei confronti degli sponsor. Infine, accade che gli studi sfavorevoli vengano fatti sparire.<sup>6</sup>

---

<sup>2</sup> *Op.cit.* (2)

<sup>3</sup> *Op.cit.* (3), (4)

<sup>4</sup> *Op.cit.* (5)

<sup>5</sup> *Op.cit.* (6)

<sup>6</sup> *Op.cit.* (7), (8)

## Il serpente e il bastone

Nel 1990 Betty Dong, ricercatrice dell'Università della California di San Francisco, consegna all'azienda farmaceutica Boots i risultati di uno studio che mette a confronto il Synthroid (un farmaco a base di levotiroxina prodotto dalla stessa azienda per sostituire gli ormoni tiroidei in caso di disfunzione della tiroide) con tre farmaci generici contenenti lo stesso principio attivo e già in commercio a un prezzo di gran lunga inferiore. L'azienda farmaceutica aveva sempre sostenuto la maggiore efficacia del Synthroid, da cui la Boots ricavava 600 milioni di dollari l'anno. I risultati ottenuti dalla Dong mostrano invece che il farmaco ha la stessa efficacia degli altri tre; essendo questi più economici, il risparmio per i contribuenti americani potrebbe aggirarsi sui 360 milioni di dollari l'anno.<sup>7</sup>

A questo punto l'azienda fa di tutto per evitare la pubblicazione. Prima sostiene che lo studio è viziato da errori metodologici e chiede all'Università della California di aprire un'inchiesta. Poi, nel 1994, quando le indagini interne ne attestano la correttezza e la ricercatrice annuncia di voler pubblicare il lavoro, la Boots manipola i dati e pubblica uno studio dalle conclusioni opposte su una rivista il cui editor è fra i ricercatori dell'azienda. *JAMA* accetta invece lo studio della Dong ma una settimana prima di andare in stampa, nel gennaio 1995, riceve una lettera in cui la ricercatrice dice di voler ritirare l'articolo per una questione legale. La Dong si è infatti accorta di aver firmato un contratto-capestro che le impedisce di pubblicare i risultati senza l'approvazione dell'azienda farmaceutica. L'articolo apparirà su *JAMA* solo nel 1997,<sup>8</sup> sette anni dopo la sua stesura, quando un giornalista del *Wall Street Journal* renderà pubblica l'intera vicenda scopercchiando il vaso di Pandora. L'azienda proprietaria del marchio (che non è più la Boots ma la Knoll) è costretta a pagare un risarcimento di 83 milioni di dollari.<sup>9</sup>

Negli anni seguenti le preoccupazioni intorno al conflitto di interesse non fanno che crescere. In un lungo articolo recentemente pubblicato dalla rivista *BMJ* e intitolato "Who pays for the pizza?", il giornalista statunitense Ray Moynihan mostra come, di pari passo all'aumento vertiginoso delle prescrizioni di farmaci negli Stati Uniti (per un giro d'affari che tra il 1997 e il 2001 è quasi raddoppiato e oggi si aggira sui 154 miliardi di dollari), medici e industrie farmaceutiche hanno stretto legami sempre più

---

<sup>7</sup> *Op.cit.* (9)

<sup>8</sup> *Op.cit.* (10)

<sup>9</sup> *Op.cit.* (9)

stretti (e oggi si trovano “avvinghiati come il serpente al bastone”, scrive Moynihan rifacendosi al simbolo della medicina) e ubiquitari.<sup>10</sup>

## Disclosure

E così si moltiplicano, soprattutto negli Stati Uniti, le iniziative che invocano una presa di distanza dei medici e dei ricercatori dall'industria farmaceutica. L'Università della California di San Francisco è in prima linea: ha già detto basta ai pranzi gratuiti offerti dalle compagnie del farmaco e intende bandire gli informatori scientifici dalle corsie della clinica universitaria.<sup>11</sup> L'associazione americana degli studenti di medicina (American Medical Student Association, circa 30 mila iscritti) ha esteso il giuramento di Ippocrate inserendovi l'impegno a “non accettare soldi, regali e ospitalità che possano creare un conflitto di interesse con l'educazione, la pratica clinica, l'insegnamento o la ricerca medica”.<sup>12</sup> E sia l'American Medical Association<sup>13</sup> che, sull'altro fronte, la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America<sup>14</sup> hanno rivisto i loro codici di condotta.

La risposta delle riviste internazionali si chiama invece *disclosure*: già a partire dal 1989 *JAMA* ha iniziato a chiedere ai propri autori di sottomettere insieme al *paper* una dichiarazione firmata che attestasse eventuali conflitti di interesse di natura finanziaria.<sup>15</sup> In questo modo si cercava di garantire ai lettori la possibilità di giudicare da soli se e a quale livello lo studio pubblicato può essere affetto da distorsioni. Anche il già citato editoriale del 15 settembre 2001 ribadisce l'importanza della *disclosure* ma, per la prima volta, ci si spinge oltre indicando nella richiesta di indipendenza dei ricercatori il punto chiave della futura politica editoriale: “Chiederemo all'autore di sottoscrivere un documento che dichiari la sua piena responsabilità nella conduzione del trial, di aver avuto libero accesso ai dati e di aver avuto il controllo sulla decisione di pubblicare”.<sup>16</sup>

---

<sup>10</sup> *Op.cit.* (11)

<sup>11</sup> *Op.cit.* (12)

<sup>12</sup> *Op.cit.* (13)

<sup>13</sup> *Op.cit.* (14)

<sup>14</sup> *Op.cit.* (15)

<sup>15</sup> *Op.cit.* (16)

<sup>16</sup> *Op.cit.* (1)

E ancora: “Come direttori di riviste scientifiche ci opponiamo con forza ad accordi contrattuali che neghino ai ricercatori il diritto di esaminare i dati in maniera indipendente o di proporre un manoscritto per la pubblicazione senza il consenso preventivo dello sponsor. Accordi di questo tipo non solo minano il tessuto intellettuale che ha promosso tanta ricerca clinica di alta qualità, ma rendono i giornali medici complici di potenziali travisazioni, dato che il manoscritto pubblicato può non rivelare fino a che punto gli autori potevano controllare la conduzione dello studio che porta le loro firme. [...] Noi non procederemo alla revisione o alla pubblicazione di articoli basati su studi condotti sotto condizioni che fanno dello sponsor il solo controllore dei dati o che gli permettono di rinunciare alla pubblicazione”.<sup>17</sup>

### **Il ballo del porcospino**

L’obiettivo di tutte queste iniziative non è ovviamente demonizzare le case farmaceutiche. Del resto, l’intero settore, dalla ricerca di base alle riviste specializzate, poggia ormai solidamente sui finanziamenti privati. I codici di condotta e le linee guida delle associazioni mediche, così come le nuove norme di trasparenza adottate dalle grandi riviste internazionali rappresentano la presa di coscienza del conflitto di interesse più che un tentativo di porvi rimedio. In altre parole, per citare un articolo di recente pubblicazione sul tema, si tratta di istruzioni per “imparare a ballare con il porcospino” senza farsi troppo male.<sup>18</sup>

Del resto, le stesse riviste scientifiche non sono esenti da conflitti di interesse.<sup>19</sup> I medici inglesi e i loro colleghi americani possono ricevere gratuitamente il *BMJ* o il *JAMA* grazie alle inserzioni pubblicitarie acquistate dalle case farmaceutiche. Esistono evidenze che queste pubblicità sono fuorvianti<sup>20</sup> ed è quasi certo che influenzino le prescrizioni mediche a favore delle industrie del farmaco (altrimenti perché le aziende vi investirebbero tanti soldi?). Per accaparrarsi gli sponsor le riviste internazionali devono inoltre competere con le pubblicazioni patinate distribuite gratuitamente dalle industrie farmaceutiche e accade spesso che uno spazio pubblicitario venga acquistato

---

<sup>17</sup> *Op.cit.* (1)

<sup>18</sup> *Op.cit.* (17)

<sup>19</sup> *Op.cit.* (18)

<sup>20</sup> *Op.cit.* (19), (20), (21)

solo se la redazione accetta di scrivere qualche articolo favorevole ai prodotti dello sponsor.<sup>21</sup>

Non basta: oggi tre quarti dei trial sui farmaci pubblicati sulle maggiori riviste internazionali sono finanziati dall'industria farmaceutica.<sup>22</sup> Molti trial sono fatti apposta per mostrare i presunti vantaggi di un farmaco sui concorrenti, uno step fondamentale per fare di un farmaco un *blockbuster drug*. E talvolta le ragioni del marketing prevalgono sulle motivazioni scientifiche: "Oggi molti trial clinici vengono eseguiti per facilitare l'approvazione da parte delle autorità regolatorie di farmaci o apparecchiature, piuttosto che per testare una nuova ipotesi scientifica", ammettono gli editori.<sup>23</sup> Le riviste rischiano così di diventare complici del processo, anche perché, quando viene pubblicato un trial favorevole, gli sponsor ordinano un grande numero di ristampe, con un guadagno per l'editore che può sfiorare il milione di dollari.<sup>24</sup> Queste stesse ristampe sono poi usate dagli informatori medici per illustrare la bontà di un prodotto. Infine, molti giornali specialistici sopravvivono grazie ai supplementi finanziati dalle compagnie farmaceutiche che ospitano studi di qualità inferiore e in genere più favorevoli allo sponsor.<sup>25</sup>

### **Comunicazione biomedica e marketing**

Le grandi riviste internazionali come *JAMA*, *The Lancet* o il *BMJ*, per quanto autorevoli, forniscono solo una frazione del flusso di informazioni che raggiungono i medici di base. Altre fonti importanti sono costituite dalle riviste pubblicate dalle stesse case farmaceutiche, dagli informatori scientifici (un esercito di 80 mila uomini solo negli Stati Uniti che assorbe gran parte dei 19 miliardi di dollari spesi annualmente in autopromozione dalle case farmaceutiche e definiti dalla rivista *Pharmaceutical Executive* lo strumento di marketing preferito dalle industrie),<sup>26</sup> dai convegni e dai corsi di aggiornamento professionale organizzati dagli sponsor (oltre 300 mila eventi all'anno

---

<sup>21</sup> *Op.cit.* (18)

<sup>22</sup> *Op.cit.* (22)

<sup>23</sup> *Op.cit.* (1)

<sup>24</sup> *Op.cit.* (18)

<sup>25</sup> *Op.cit.* (23)

<sup>26</sup> *Op.cit.* (24), (25)

solo negli Usa). Recentemente sono nate anche compagnie specializzate che curano le strategie di pubbliche relazioni delle aziende, talvolta assoldando a portavoce opinion leader apparentemente indipendenti o le associazioni dei pazienti.<sup>27</sup> Anche le informazioni che giungono al pubblico attraverso i mass media hanno spesso la medesima origine: lussuosi convegni sponsorizzati dalle case farmaceutiche, comunicati stampa accuratamente confezionati e, dove consentito, persino la pubblicità sui farmaci.<sup>28</sup>

Nella pratica quotidiana, quindi, la comunicazione medica fluisce attraverso una rete di canali molto più complessa e ramificata dello schema lineare che teorizza a monte la ricerca di base e la ricerca applicata, a valle la stampa generalista (quotidiani e periodici), e nel mezzo, a fare da filtro, le grandi riviste specializzate. Appare altrettanto evidente che la proliferazione dei canali comunicativi è stata favorita soprattutto da esigenze di marketing e, dati gli interessi in gioco, è improbabile che le aziende rinuncino a esercitare la loro influenza: John Kelly, vice presidente della Pharmaceutical Research and Manufacturers of America ha dichiarato al *BMJ* che l'educazione medica sponsorizzata è nell'interesse dei pazienti perché permette ai medici di accedere alle "migliori informazioni disponibili" (anche se poi evita di spiegare come mai l'educazione medica sia nell'interesse degli sponsor).<sup>29</sup>

L'ammissione dell'esistenza del conflitto di interesse è un implicito riconoscimento che la produzione di conoscenza scientifica, almeno in ambito biomedico, non può più essere considerata indipendente dalle logiche di mercato che dominano la nostra società. I tentativi effettuati dalle riviste internazionali di porvi rimedio con la *disclosure* sembrano per il momento di efficacia limitata e interessati a preservare alle stesse riviste quel ruolo di garante che oggi appare sempre più in declino. Tuttavia, quando si parla di conflitto di interesse in gioco potrebbe esserci molto di più della credibilità delle riviste scientifiche. "È a rischio la stessa credibilità della medicina clinica - scrive Giovanni Fava sulle pagine de *Il Sole 24 Ore* - se questa viene persa, viene meno anche il potere del medico di guarire".<sup>30</sup>

---

<sup>27</sup> *Op.cit.* (26)

<sup>28</sup> *Op.cit.* (27)

<sup>29</sup> *Op.cit.* (12)

<sup>30</sup> *Op.cit.* (28)





## Bibliografia

- 1) F. Davidoff et al., *Sponsorship, authorship, and accountability*, "Ann Intern Med", n. 135, 2001, p. 463-6
- 2) M.P. Mathieu, *Parexel's pharmaceutical R&D statistical sourcebook*, 1998. M.A. Waltham, *Parexel International Corporation*, 1999
- 3) J.O. Kahn, D.W. Cherng, K. Mayer, H. Murray, S. Lagakos for the 806 Investigator Team, *Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10<sup>6</sup>/L CD4 cell counts*, "JAMA", n. 284, 2000, p. 2193-202
- 4) D. Blumenthal, E.G. Campbell, M.S. Anderson, N. Causino, K.S. Louis., *Withholding research results in academic life science: evidence from a national survey of faculty*, "JAMA", n. 277, 1997, p. 1224-28
- 5) R. Smith, *Maintaining the integrity of the scientific record*, "BMJ", n. 323, 2001, p. 588
- 6) J. Lexchin, L.A. Bero, B. Djulbegovic, O. Clark, *Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review*, BMJ, n. 326, 2003, p. 1167-70
- 7) D. Rennie, *Thyroid storm*, "JAMA", n. 277, 1997, p. 1238-43
- 8) M. McCarthy, *Company sought to block paper's publication*, "Lancet", n. 356, 2000, p. 1659
- 9) <http://www.epicentro.iss.it/archivio/16-5-2002/conflitto.htm>
- 10) B. Dong, *Bioequivalence of generic and brand-name lvothyroxine products in the treatment of hypotoroidism*, "JAMA", n.277, 1997, p.1205-1213
- 11) R. Moynihan, *Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and drug companies. 1: Entanglement*, "BMJ", n. 326, 2003, p. 1189-92
- 12) R. Moynihan, *Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and drug companies. 2: Disentanglement*, "BMJ", n. 326, 2003, p. 1193-6

- 13) American Medical Students Association, *PharmFree campaign*, “AMSA”, 2002, [www.amsa.org/prof/pharmfree.cfm](http://www.amsa.org/prof/pharmfree.cfm)
- 14) American Medical Association, *Ethical guidelines for gifts to physicians from industry*, 2001, [www.ama-assn.org/ama/pub/category/5689.html](http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/5689.html)
- 15) Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, *PhRMA code on interactions with healthcare professional*, 2002, [www.phrma.org/publications/policy//2002-04-19.391.pdf](http://www.phrma.org/publications/policy//2002-04-19.391.pdf)
- 16) G.D. Lundberg, A. Flanagin, *New requirements for authors: signed statements of authorship responsibility and financial disclosure*, “JAMA”, n. 262, 1989, p. 2003-2004
- 17) E. Wager, *How to dance with porcupines: rules and guidelines on doctors' relations with drug companies*, “BMJ”, n. 326, 2003, p. 1196-8
- 18) R. Smith, *Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows*, “BMJ”, n.326, 2003, p. 1202
- 19) S. Gottlieb, *Congress criticises drugs industry for misleading advertising*, “BMJ”, n. 325, 2002, p. 137
- 20) M.S. Wilkes, B.H. Doblin, M.F. Shapiro, *Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments*, “Ann Intern Med”, n. 116, 1992, p. 912-9
- 21) P. Villanueva, S. Peiro, J. Librero, I. Pereiro, *Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals*, “Lancet”, n. 361, 2003, p. 27-32
- 22) M. Egger, C. Bartlett, P. Jüni, *Are randomised controlled trials in the BMJ different?*, “BMJ”, n. 323, 2001, p. 1253
- 23) P.A. Rochon, J.H. Gurwitz, M. Cheung, J.A. Hayes, T.C. Chalmers, *Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal*, “JAMA”, n. 272, 1994, pp.108-13
- 24) A. Brichacek, L. Sellers, *Flexing their budgets: big pharma spend trends*, “Pharmaceutical Executive”, settembre 2001 (Reprint), [http://www.imshealth.com/vgn/images/portal/cit\\_759/7696bigPharmaSpendTrends.pdf](http://www.imshealth.com/vgn/images/portal/cit_759/7696bigPharmaSpendTrends.pdf)

- 25) United States General Accounting Office, *Prescription drugs: FDA oversight of direct-to-consumer advertising has limitations*, ottobre 2002, [www.gao.gov](http://www.gao.gov)
- 26) B. Burton, A. Rowell, *Unhealthy spin*, "BMJ", n. 326, 2003, p. 1205-7
- 27) Nico Pitrelli, *La strada pubblica della peer-review*, "Jekyll.comm", n. 8, marzo 2004
- 28) Giovanni Fava, *È in gioco la credibilità della Medicina*, "Il Sole 24 Ore", 25 settembre-1° ottobre 2001