

✘ Cristiano Alicino e Alessandro Mereu

Il caso Avandia. Da una parte milioni di pazienti che hanno assunto questo farmaco e 83.000 persone che, solo negli USA, sono andate incontro ad eventi cardiovascolari, talvolta letali. Dall'altra parte della barricata molte persone (manager, azionisti, consulenti, etc) che dalla malattia e dalla morte di queste persone si sono criminalmente arricchite, deliberatamente occultando e minimizzando dati in loro possesso. Eppure nessuno sembra rispondere mai personalmente dei gravi reati commessi.

La multinazionale del farmaco produttrice dell'antidiabetico orale Rosiglitazone (Avandia), la britannica GlaxoSmithKline (GSK), si sta opponendo alle richieste di risarcimento da parte dei pazienti britannici che sostengono di essere stati danneggiati da Avandia[1].

Dall'altra parte dell'oceano però, la stessa multinazionale ha pagato negli scorsi mesi alcuni miliardi di dollari per risarcire decine di migliaia di pazienti statunitensi che avanzavano richieste simili e, nel clamore generale per la sanzione più salata di sempre comminata ad un'industria farmaceutica, GSK è stata condannata nel luglio del 2012 a pagare una multa da 3 miliardi di dollari al Governo degli Stati Uniti[2]. Una *class action* contro l'azienda è in corso anche in Israele e Canada.

Si tratta dell'ultimo capitolo di quella che nel 2010 è stata definita, da un importante consulente dell'agenzia regolatoria del farmaco statunitense, Food and Drug Administration (FDA), la "tempesta regolatoria perfetta - una pericolosa combinazione di dati di scarsa qualità, incerti bisogni clinici, e un pessimo comportamento da parte dell'industria farmaceutica"[3]. Di questa "tempesta" ci sembra importante ripercorrere brevemente le tappe più importanti.

Avandia è stato commercializzato negli Stati Uniti nel 1999 e in Europa nel luglio del 2000 in assenza di dati circa l'impatto del farmaco sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari

e, di contro, l'evidenza di alcuni problemi di sicurezza[3].

L'European Medicine Agency (EMA), ente regolatorio europeo del farmaco, aveva tuttavia vincolato l'approvazione del farmaco all'effettuazione di due studi clinici post-commercializzazione:

- il primo sugli effetti del Rosiglitazone sulla funzione e sulla struttura del tessuto cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e insufficienza cardiaca cronica;
- il secondo, con un *follow-up* di oltre sei anni, aveva l'obiettivo di studiare la sicurezza cardiovascolare del farmaco (studio RECORD)[3].

Nel 2004, con un numero crescente di pazienti che assumevano quotidianamente Rosiglitazone, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) inviava, per la prima volta, a GSK un segnale di allarme rispetto alla sicurezza cardiovascolare del farmaco. GSK, dopo una meta-analisi condotta internamente, notificava nel 2006 un aumento di insorgenza di eventi ischemici cardiovascolari del 31%[3].

Nonostante i molti dubbi sulla sicurezza del Rosiglitazone, cresce la sua "popolarità" e diventano giganteschi i profitti di GSK. L'Avandia è infatti il secondo farmaco blockbuster (più venduto da GSK e frutta all'azienda circa 3 miliardi di dollari all'anno. Inoltre, nei primi mesi del 2006 viene autorizzata, sia in USA che in Europa, la commercializzazione del farmaco che combina il rosiglitazone con l'antidiabetico glimepiride.

Tuttavia, nel 2007 il vento comincia a cambiare. A maggio il ***New England Journal of Medicine (NEJM)*** pubblica una meta-analisi indipendente che dimostra un aumento statisticamente significativo del rischio di infarto - pari al 43% - nei pazienti trattati con Avandia rispetto ai pazienti trattati con placebo o con un altro farmaco antidiabetico ed un aumento della mortalità cardiovascolare del 64%, seppur senza raggiungere la significatività statistica ($p = 0.06$)(b)[4].

A distanza di meno di un mese dalla pubblicazione della metanalisi, **la stessa rivista pubblica i risultati ad-interim dello studio RECORD che sembrano totalmente smentire le conclusioni dello studio indipendente**: Rosiglitazone non determinerebbe un aumento del rischio di ospedalizzazione o morte per evento cardiovascolare rispetto agli altri farmaci antidiabetici orali[5]. **Tuttavia, un ricercatore della FDA decide di andare più a fondo e, leggendo le cartelle cliniche di oltre 500 dei 4500 pazienti inclusi nello studio RECORD, evidenzia limiti così importanti nel disegno e nella conduzione dello studio da rendere prive di qualsiasi fondamento le rassicurazioni sulla sicurezza cardiovascolare di Avandia**[3]. Gli enti regolatori, ritenendo gli studi

clinici non conclusivi e al di là di ogni principio di precauzione, si limitano a far aggiungere nella scheda tecnica del farmaco che l'utilizzo di Avandia potrebbe determinare un lieve aumento del rischio di infarto.

È necessario attendere il 2010 e un'indagine della commissione finanza del Senato Americano per giungere a misure più restrittive. **Il Senato degli Stati Uniti accusa i vertici di GSK di aver deliberatamente messo in atto strategie volte a minimizzare o presentate in maniera errata i risultati che mostravano come Avandia potesse aumentare il rischio cardiovascolare e chiede a FDA di ritirare il farmaco [3].** Tuttavia, le agenzie statunitensi ed europea adottano misure differenti. **EMA nel settembre 2010 sospende la commercializzazione del farmaco, mentre FDA approva solamente criteri ulteriormente restrittivi per il suo utilizzo[3].** Per concludere occorre sottolineare che nel 2012 sarebbe scaduto il brevetto del Rosiglitazone, rendendo quindi possibile la vendita dello stesso farmaco da parte di altre industrie farmaceutiche e riducendo di molto il profitto del GSK.

Per chi è interessato al tema del mercato della salute, venire a conoscenza di una nuova frode da parte di una azienda farmaceutica, non è quasi più una notizia. Sono numerose le notizie di dati clinici tenuti nascosti, comportamenti scorretti, pagamento di *opinion leader* e di ricercatori, paragone "lecito" e illecito, eccetera. E le multe comminate all'industria del farmaco sono all'ordine del giorno. Dalla **Tabella 1** si può notare come molte tra le più importanti aziende farmaceutiche abbiano ricevuto, almeno una volta negli ultimi anni, sanzioni per aver frodato il governo statunitense.

Tabella 1 Multe più "salate" pagate dall'industria del farmaco al governo statunitense dal 2009 a oggi (liberamente riadattata da Outtersson K. New Eng J Med 2012[6])

Industria Farmaceutica	Multa (miliardi di \$)	Farmaci coinvolti
Amgen (in corso)	0,76	Aranesp
Johnson & Johnson (in corso)	1,5 - 2,2	Risperdal, Natreacor, Invega
GlaxoSmithKleine	3	Paxil, Wellbutrin, Avandia e altre
Abbott	1,5	Depakote
Merck	0,95	Vioxx
Novartis	0,42	Trioptan, Diovan, Zelnorm e altre
AstraZeneca	0,50	Seroquel
Pfizer	2,30	Lipitor, Celebrex, Norvasc e altre

Eli Lilly	1,40	Zyprexa e altre
-----------	------	-----------------

Nello specifico caso di Avandia possiamo quindi rilevare che il clamore non è tanto per l'ennesima scorrettezza svelata (e chissà quante ancora da svelare), ma, piuttosto, per l'entità della somma che l'azienda è costretta a pagare. Tuttavia, se analizziamo meglio la vicenda, gran parte dello scalpore viene ridimensionato ed emerge come la sanzione sia sostanzialmente irrisoria.

GSK non è stata multata per la sola vicenda Avandia, ma per la condotta tenuta rispetto a tre diversi farmaci[7]. **A seguito di un processo che va avanti dal 1999 il governo federale degli USA ha costretto l'azienda a pagare la multa di 3 miliardi di dollari per aver promosso l'utilizzo off-label** La legge infranta da GSK è il "False Claim Act", una legge federale, detta anche legge Lincoln, (varata nel 1863 dallo stesso presidente per punire le frodi contro il governo, al fine di contrastare la vendita di materiale bellico scadente all'Unione durante la guerra civile americana) che prevede il pagamento di una multa per le frodi o i tentativi di frode al governo federale quali la falsificazione di atti, le certificazioni fasulle, le cospirazioni per frodare, l'ottenere fondi dal governo sapendo che non se ne ha diritto, eccetera.

La sanzione, nonostante l'apparente enormità della somma, non produce alcun effetto reale sulla "salute" economica di GSK. L'azienda britannica è un colosso il cui business totale nel 2012 è stato di 39,4 miliardi di dollari [8]. Nello stesso anno i dividendi pagati agli azionisti ammontano a circa 9,4 miliardi di dollari e nell'ultimo quinquennio agli azionisti di GSK sono stati versati complessivamente 37,3 miliardi di dollari. Avandia, secondo alcune stime, ha fruttato all'azienda circa 3 miliardi di dollari all'anno e le restrizioni al suo utilizzo avranno un impatto di meno dell'1% sui profitti di GSK[3,9]. Inoltre alcuni analisti osservano come il rischio di pagare multe, anche molto salate, per azioni fraudolente rientri fra i rischi d'impresa che sono quantificabili e quantificati economicamente dalle aziende[10]. In altre parole, per le industrie farmaceutiche è possibile stimare se sarà economicamente conveniente adottare comportamenti criminali in rapporto alle sanzioni che ne potrebbero derivare.

Sembrerebbe, quindi, che l'attuale sistema regolatorio e sanzionatorio non solo sia chiaramente inefficace a prevenire casi come quello di Avandia, ma sembra addirittura favorire che situazioni simili si ripetano nel tempo. Il sotto-finanziamento delle agenzie regolatorie, i giganteschi interessi economici in ballo nel caso di farmaci, quali gli antidiabetici, con un mercato pressochè inesauribile, la necessità di accelerare le procedure di autorizzazione per far fruttare quanto più possibile il monopolio garantito dalla durata del brevetto e i conflitti di interessi degli "esperti" chiamati a decidere del destino dei farmaci,

sono alcuni dei motivi per cui la commercializzazione di farmaci il cui beneficio clinico è almeno controverso, rappresenta un fenomeno sempre più frequente. Approvare un farmaco come Avandia in assenza di solidi risultati e rimandando al periodo post-commercializzazione studi che richiederanno molti anni per ottenere dei risultati si traduce, di fatto, in un regalo da alcuni miliardi di dollari all'industria produttrice.

Tuttavia in qualità di cittadini e professionisti della salute possiamo ridimensionare la questione etica legata a vicende analoghe a quella del Rosiglitazone ai soli termini economici? È a nostro avviso paradigmatico che tutto nasca da una frode piuttosto che dall'indignazione verso comportamenti che minacciano la salute e la vita di tanti individui.

Come sottolinea Peter Whorkishley sul *Washington Post*, ciò che francamente continua a stupire ed indignare di fronte a vicende di questo tipo è che al di là dell'entità delle somme pagate e dei malsani rapporti fra industria del farmaco, comunità accademica, enti regolatori, governi, agenzie sovranazionali (denunciati da tutti, ma affrontati seriamente da nessuno) dietro la storia di Avandia, così come dietro alle storie di decine di altri farmaci, ci sono milioni di pazienti che hanno assunto questo farmaco e 83.000 persone che, solo negli USA, sono andati incontro ad eventi cardiovascolari, talvolta letali [11]. Dall'altra parte della barricata, di quella che per numeri di morti e "feriti" sembra più una guerra che un tempesta regolatoria, si trovano molte persone (manager, azionisti, consulenti, etc) che dalla malattia e della morte di queste persone si sono criminalmente arricchite, deliberatamente occultando e minimizzando dati in loro possesso. Eppure queste persone sembrano non rispondere mai personalmente dei gravi reati commessi.

Quasi 30 anni fa John Braithwaite nel suo "Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry" scriveva che i comportamenti immorali e criminale dell'industria del farmaco rappresentavano un fenomeno endemico[12]. Purtroppo numerose vicende, fra cui quella dell'antidiabetico Avandia, dimostrano come, poco sia cambiato da quel momento e le violazioni delle leggi da parte di Big Pharma continuino ad essere estremamente diffuse. In un mercato del farmaco sempre più competitivo e in cui molti "nuovi" farmaci non offrono alcun beneficio reale, la tentazione di ricorrere a pratiche illegali sembra diventare sempre più forte. Le conseguenze di questi comportamenti criminali sono molto pesanti, fino alla morte di alcune migliaia di persone sacrificate nell'insaziabile fame di profitti sempre più grandi. Ma a pagare per questi omicidi non sono mai i loro diretti responsabili.

Cristiano Alicino, medico in formazione specialistica in Igiene e Medicina Preventiva, Università di Genova

Alessandro Mereu, medico in formazione specifica in medicina generale, Regione Toscana

Bibliografia

1. Dyer C. GSK fights compensation claims from UK patients who took rosiglitazone. *BMJ* 2013;346:f695-f695.
2. Hawkes N. GlaxoSmithKline pays \$3bn to settle dispute over rosiglitazone and other drugs. *BMJ* 2011;343:d7234.
3. Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.
4. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
5. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
6. Outtersson K. Punishing health care fraud-is the GSK settlement sufficient? *N Engl J Med* 2012;367:1082-5.
7. The United States Department of Justice. [GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \\$3 Billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data](#). 2 Luglio 2012.
8. [Report Annuale GSK 2012](#)
9. Ranii, D. [Avandia fallout could hit Triangle. Drug's troubles weigh on GSK](#). News Observer, 2010.
10. [Fine and punishment](#). *The Economist*, 21.07.2012.
11. Whoriskey, P. As drug industry 's influence over research grows , so does the potential for bias. *The Washington Post*, 02.11.2012.
12. Davis C, Abraham J. Is there a cure for corporate crime in the drug industry? *BMJ* 2013;346:f755.

Note

^[a] _ Si definiscono blockbuster quei farmaci i cui ricavi per l'azienda superano il miliardo di dollari ogni anno.

^[b] _ Negli studi scientifici il valore di p al quale è usualmente fissata la significatività statistica è uguale o inferiore a 0,05

^[c] _ Per off-label, si intende l'impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma utilizzati

in situazioni che, per patologia, popolazione o posologia vengono prescritte in maniera non conforme rispetto a quanto approvato dalle autorità regolatorie del farmaco. La prescrizione off-label di un farmaco non è vietata in USA o in Europa, ma è vietato l'incentivo a tale pratica.