

## ► Riviste mediche e industrie farmaceutiche: amanti a disagio



**SMITH R. MEDICAL JOURNALS AND PHARMACEUTICAL COMPANIES: UNEASY BEDFELLOWS. BMJ 2003; 326: 1202-5.**

*Molte riviste mediche ricevono notevoli proventi dalle industrie farmaceutiche per l'acquisto di pubblicità, di estratti di articoli e la sponsorizzazione di supplementi. Questo tipo di finanziamento sta corrompendo le riviste scientifiche?*

### **Punti chiave**

- I giornali gratuiti per medici sono completamente finanziati dalla pubblicità farmaceutica, ma anche molte riviste scientifiche dipendono pesantemente dalla pubblicità.
- La pubblicità è spesso fuorviante.
- Rispetto alla pubblicazione di pagine pubblicitarie, è molto più vantaggioso per le industrie farmaceutiche che i prodotti vengano elogiati all'interno di articoli scientifici delle riviste. Gli studi scientifici possono essere manipolati in molti modi affinché i risultati appaiano vantaggiosi per l'azienda.
- Molte riviste mediche ricavano profitti considerevoli dalla pubblicazione di supplementi ed estratti commissionata da industrie farmaceutiche.

## Publicità farmaceutica sulle riviste

La pubblicità è il sistema più ovvio e diretto attraverso il quale le industrie farmaceutiche si servono delle riviste mediche. Nella maggior parte dei paesi le aziende possono fare informazione sui farmaci venduti dietro prescrizione esclusivamente rivolgendosi ai medici. Ciò determina un ricco mercato di pubblicazioni per medici: in molti paesi sono numerose e distribuite gratuitamente e interamente sostenute dai proventi della pubblicità. Per attirare più pubblicità, le riviste devono essere lette dai medici che gli inserzionisti vogliono raggiungere. Per questo motivo le pubblicazioni gratuite cercano di rendersi piacevoli, utili, interessanti e semplici da leggere – contrariamente a quanto avviene per le riviste tradizionali che veicolano spesso contenuti non semplici da utilizzare e di non facile comprensione.

Le riviste "classiche" competono con le pubblicazioni gratuite per aggiudicarsi la pubblicità. In Gran Bretagna, i medici ricevono il *BMJ* gratuitamente perché il giornale è sostenuto dalle pubblicità di case farmaceutiche. Il *BMJ USA*, che ogni mese raggiunge 90.000 medici americani, si finanzia esclusivamente con la pubblicità. Sempre con i fondi ricavati dalla pubblicità il *New England Journal of Medicine* è spedito gratuitamente a molti medici ospedalieri britannici e il *JAMA* a molti medici statunitensi.

Le pubblicità farmaceutiche quasi sicuramente influenzano le prescrizioni<sup>1</sup>, sebbene non siano stati effettuati studi randomizzati al proposito e molti medici sostengano il contrario. Nonostante tutto, gli editori hanno stimato un ritorno economico sugli investimenti della pubblicità farmaceutica di entità maggiore rispetto al costo degli informatori farmaceutici.

## La pubblicità è ingannevole?

Abbiamo dati sufficienti per affermare che molta pubblicità sui farmaci è fuorviante. Un'inchiesta del congresso degli Stati Uniti ha riportato che dall'agosto 1997 all'agosto 2002 la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso 88 lettere di richiamo nei confronti di industrie farmaceutiche per violazione delle norme che regolano la pubblicità. In molti casi era posta eccessiva enfasi sull'efficacia del farmaco o erano minimizzati i rischi connessi alla sua assunzione.

Comunque, queste violazioni perseguite dalla FDA non sono quasi sicuramente che la punta dell'iceberg. Uno studio condotto nel 1992, che prendeva in considerazione 109 inserzioni pubblicitarie a tutta pagina dalle dieci più prestigiose riviste mediche, aveva messo in luce diversi problemi<sup>2</sup>. Solo i quattro quinti delle voci bibliografiche citate negli annunci pubblicitari era stato rintracciato dagli autori dello studio. Questi spedirono, allora, le pubblicità e la bibliografia a consulenti esperti, chiedendo loro di farne una valutazione critica attenendosi ai criteri proposti dalla FDA. In un terzo dei casi, due o più revisori non erano d'accordo con quanto sostenevano gli inserzionisti riguardo al farmaco reclamizzato come di "prima scelta". Nel 40% dei casi le informazioni sull'efficacia del farmaco non erano bilanciate da quelle sugli effetti collaterali e sulle controindicazioni. Complessivamente, i revisori avrebbero sconsigliato la pubblicazione del 28% delle pubblicità, mentre avrebbero richiesto correzioni di rilievo in un terzo dei casi.

Da una recente ricerca spagnola, che ha preso in esame circa 300 messaggi pubblicitari, è emerso che quasi la metà delle affermazioni non è confortata dalla bibliografia citata<sup>3</sup>.

## Le riviste dovrebbero rifiutare la pubblicità sui farmaci?

Poiché le inserzioni pubblicitarie influenzano le prescrizioni e sono spesso fuorvianti, ci si domanda se le riviste mediche debbano pubblicarle e, in caso positivo, se debbano attivare controlli su di esse. Pochi direttori (e ancor meno editori) rifiutano la pubblicità. Molti controllano gli annunci e rifiutano quelli che ritengono fuorvianti. La politica del *BMJ* è schematizzata in fondo a pag. 163.

## Materiale editoriale favorevole alle aziende farmaceutiche

Gli inserzionisti pubblicitari preferirebbero un testo redazionale a loro favorevole piuttosto che un annuncio pubblicitario, perché sanno che quest'ultimo non è tenuto in grande considerazione dai lettori. Così, molto grossolanamente, gli inserzionisti possono offrirsi per acquistare la pubblicità nel caso in cui i loro prodotti siano commentati positivamente nelle pagine redazionali. In pratica gli inserzionisti cercano di ottenere una pubblicità camuffata da articolo redazionale, che viene chiamata in inglese "advertorial".

Più frequentemente, tuttavia, gli inserzionisti avrebbero desiderio di sapere che cosa sarà pubblicato su una rivista in modo da posizionare l'annuncio pubblicitario al lato degli articoli favorevoli ai loro prodotti. Sembra che molte riviste vendano gli spazi per la pubblicità seguendo questo criterio.

In definitiva, tuttavia, per le case farmaceutiche le riviste mediche sono probabilmente più utili per pubblicare i trial piuttosto che per

diffondere la pubblicità dei propri prodotti. Nonostante i periodici gratuiti siano meglio leggibili rispetto alle riviste scientifiche, essi non possono comunque fornire quel riconoscimento che invece accompagna un importante trial pubblicato su una rivista internazionale.

Un importante trial randomizzato favorevole ad un prodotto rappresenta la migliore condizione per creare il farmaco leader di mercato sognato da ogni azienda. Questo significa che gli addetti al marketing di un'industria farmaceutica saranno più interessati ai test clinici di quanto non lo siano i ricercatori stessi, poiché molti studi sono scientificamente irrilevanti. Accade così che questa grande invenzione scientifica - il trial - venga svilita per ragioni di marketing. In tutto ciò le riviste giocano un ruolo di grande responsabilità poiché sono il veicolo di trasmissione dei dati dei trial - e la risonanza di uno studio è tanto maggiore quanto più importante è la rivista su cui viene pubblicato.

## Una guida rapida per corrompere la scienza e indurla a promuovere i farmaci

Il miglior trial risponde ad una domanda semplice e rilevante dal punto di vista medico, è opportunamente randomizzato (onde evitare errori sistematici) ed è condotto su larga scala (per evitare risposte errate dovute al caso). Sono diversi i modi per svilire questo strumento a scopo di marketing.

**Trial di seminazione e deviazione.** Qualche volta le aziende farmaceutiche intraprendono studi clinici solo per indurre i medici a prescrivere i loro farmaci. Questi "trial di seminazione" sono spesso

di basso profilo scientifico. Non è descritto un chiaro quesito clinico e non ci sono controlli adeguati. Ma sono condotti su larga scala e gli osservatori (spesso medici inesperti, senza esperienza di ricerca) sono ben pagati per reclutare pazienti.

Una variante è il "trial di deviazione", quando un medico riceve un compenso per indurre i pazienti a passare dalla terapia abituale alla nuova. Nonostante questa tipologia di studi venga difficilmente accolta dalle riviste importanti, molti di questi potrebbero essere comunque pubblicati su qualche periodico ed essere poi utilizzati per promuovere il farmaco presso medici scientificamente più ingenui.

**Vigilanza postmarketing.** Un'altra variante - che potrebbe essere più giustificata da un punto di vista scientifico - è la vigilanza dopo l'ingresso in commercio del farmaco. Molti effetti collaterali non emergono se non quando il farmaco è sul mercato. Per questo i dati provenienti dai pazienti che assumono nuovi farmaci rappresentano un importante strumento, sebbene però possano anche assumere un significato di marketing rivelandosi utili per indurre i medici a prescrivere il farmaco. Anche in questo caso i medici potrebbero ricevere consistenti somme di denaro in qualità di "rimborso".

Ho il sospetto che tutto ciò raramente sia spiegato ai pazienti.

Al contrario questi ultimi sono portati a credere che stanno assumendo la più recente farmacoterapia (con l'implicito possibile equivoco di una falsa associazione tra "più recente = migliore"). Questi trial sono spesso pubblicati, talvolta anche su riviste prestigiose, poiché danno importanti informazioni sugli effetti collaterali.

**Sperimentazioni controllate verso placebo.** Generalmente, per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco, le industrie devono condurre i trial verso placebo. Questo potrebbe essere in conflitto con la Dichiarazione di Helsinki, secondo la quale non è etico somministrare a un paziente il placebo quando è disponibile una terapia. Poiché molti presunti nuovi farmaci non sono altro che copie di principi attivi già disponibili, tali conflitti emergono spesso. Quello che medici e pazienti vorrebbero sapere è se il nuovo farmaco sia migliore rispetto ai trattamenti già esistenti. Ma le industrie farmaceutiche temono il confronto "testa a testa", dove le terapie sono valutate in gruppi di malati sufficientemente numerosi da dare risposte univoche. Una risposta chiara ma sfavorevole può essere disastrosa per un'azienda che ha investito centinaia di milioni di dollari per mettere in commercio un farmaco e decine di milioni di dollari per realizzare lo studio clinico.

**Trial di equivalenza.** Per le ragioni prime esposte le aziende farmaceutiche preferiscono un trial contro placebo o un trial che dimostri che il loro farmaco è valido almeno come un altro. Questi studi di "equivalenza" o di "non inferiorità" tra farmaci sono particolarmente difficili da interpretare. In sostanza, il campione non è sufficientemente grande per dimostrare se un trattamento sia preferibile ad un altro; ma non è così piccolo da essere privo di significato.

Molti dei trial sponsorizzati dalle aziende farmaceutiche appartengono a questa categoria: ecco perché può essere possibile che in nessuno dei 61 studi sui farmaci anti-infiammatori non steroidei, finanziati da case farmaceutiche, emergano risultati sfavorevoli al produttore<sup>4</sup>. Non è tanto questione

di omettere dei dati negativi, quanto (meno disonesto?) di assicurarsi di non finanziare un test che potrebbe dare risultati sfavorevoli.

**Le dosi.** Ci sono altri modi per aumentare le probabilità che i risultati si rivelino favorevoli. Per il farmaco di confronto si può usare una dose inferiore all'ottimale oppure una dose più alta, tale da indurre un maggior numero di effetti collaterali. Questo potrebbe essere quanto è accaduto per i trial su nuovi antidepressivi, dove il *selling point* per le vendite non era il fatto che i farmaci fossero più efficaci, quanto meno tossici.

### Distinguere

Questa non è una lista esaustiva e vi sono altrettanti metodi per ottenere risultati favorevoli attraverso revisioni sistematiche e valutazioni economiche. In particolare, le valutazioni economiche, che risultano poco familiari e molto complesse per le direzioni scientifiche delle riviste e per i lettori, possono essere particolarmente semplici da manipolare. È difficile a questo proposito distinguere tra la disonestà, gli errori sistematici in buona fede e l'uso astuto di metodi legittimi, ma le riviste scientifiche devono provare a farlo – se non altro perché i tre quarti dei trial randomizzati pubblicati sulle più importanti riviste è finanziato dalle case farmaceutiche<sup>5</sup>. Per di più, spesso gli studi non sono condotti da ricercatori universitari (che almeno, in teoria, non dovrebbero essere legati all'industria), bensì vengono dati in appalto a società che sono pagate per svolgere esclusivamente questo lavoro. Queste società non si oppongono – come invece possono fare gli universitari – se la ditta farmaceutica decide di

non pubblicare alcuni dati, magari perché non sono a lei favorevoli. L'International Committee of Medical Journal Editors ha opposto una debole resistenza contro queste pratiche affermando che le riviste dovrebbero pubblicare lavori solo se gli autori hanno pieno controllo del diritto di pubblicare<sup>6</sup>. Questa richiesta, in realtà, è puramente simbolica: nel caso in cui gli sponsor controllino la scelta di pubblicare e non gradiscano i risultati, l'articolo non verrebbe neppure spedito a quelle riviste per essere pubblicato.

### Il lucro sugli estratti e sui supplementi

Le più importanti riviste cercano di bilanciare il peso delle case farmaceutiche, ma non è una battaglia equa, anche perché le riviste traggono a loro volta profitto pubblicando le ricerche finanziate dalle industrie. I grandi trial sono importanti per le riviste, in quanto i medici di ogni parte del mondo vogliono esserne a conoscenza e quindi sono più propensi ad abbonarsi a quelle riviste che li pubblicano.

Alcuni studi clinici portano anche molta pubblicità e le riviste gradiscono che si parli di loro. Infine, le aziende farmaceutiche acquistano un gran numero di estratti dagli articoli che riferiscono le sperimentazioni cliniche. Talvolta arrivano a spendere più di un milione di dollari per la ristampa di una singola ricerca e il margine di profitto per l'editore è enorme. Gli estratti sono spesso usati per promuovere il farmaco presso i medici e il nome della rivista sul fascicolo è parte essenziale dell'affare.

Un altro modo attraverso cui le riviste possono essere coinvolte è la realizzazione e la pubblicazione di supplementi. I grandi settimanali

non pubblicano supplementi, ma molte riviste specialistiche lo fanno – e questo può essere per loro molto proficuo. Alcune riviste abbinano un supplemento ad ogni numero e in genere quanto più bassa è la qualità scientifica del supplemento e quanto più favorevole esso risulta per la casa farmaceutica che lo finanzia, tanto maggiore è il profitto per l'editore. Pubblicando tutti gli interventi di un simposio sponsorizzato da una sola azienda e centrato su un singolo farmaco, una rivista può ricavare un compenso sostanzioso. Spesso questi articoli vengono rimaneggiati da "pennivendoli pagati dall'industria", per dirla crudamente, e pubblicati più volte. Se invece la rivista vuole sottoporre gli articoli a revisione critica, selezionandoli e pubblicando solo quelli realmente originali, allora il prezzo pagato dall'azienda sponsor è più contenuto.

Alcune ricerche hanno dimostrato che i lavori scientifici pubblicati nei supplementi sono di qualità inferiore rispetto a quelli pubblicati sui fascicoli ordinari della rivista<sup>7,8</sup>.

## Conclusioni

In un certo senso, tutte le riviste sono comprate – o per lo meno intelligentemente usate dalle industrie farmaceutiche. Le industrie hanno il dominio del settore della salute e la maggior parte dei medici ha bevuto e pasteggiato a loro spese. Non sorprende quindi che anche le riviste mediche possano essere pesantemente influenzate dalle industrie. Ma l'assistenza sanitaria, i medici, le riviste e – a mio parere – l'industria farmaceutica trarrebbero tutti beneficio da rapporti più limpidi, meno ravvicinati e più simili alle consuete relazioni di lavoro.

Questo articolo riprende – sintetizzando in maniera drastica – il capitolo di un libro dello stesso autore. Il

volume, provvisoriamente intitolato "The trouble with Medical Journals" sarà pubblicato nel corso del 2004 dalla Cambridge University Press.

Possibili fonti di conflitto di interessi: RS è direttore del BMJ e direttore esecutivo del BMJ Publishing Group Ltd. Sotto la sua responsabilità sono edite riviste che ospitano pubblicità, vendono estratti e pubblicano supplementi. È remunerato con uno stipendio predeterminato. Per maggiori informazioni sui "competing interests" dell'autore consultare:

[http://bmj.com/aboutsite/comp\\_editorials.html](http://bmj.com/aboutsite/comp_editorials.html)

## La politica del BMJ riguardo la pubblicità

Al BMJ non controlliamo il contenuto degli annunci pubblicitari. Ne valutiamo il buon gusto, ma raramente li respingiamo. La logica che sta dietro questo approccio, che molti ritengono estrema, è la seguente:

- rigide leggi europee e britanniche regolano le affermazioni che possono essere fatte nella pubblicità. L'industria britannica ha un codice di autoregolazione della pubblicità e le aziende si denunciano prontamente l'un l'altra nel caso di non osservanza;
- sappiamo che il lettore tiene in scarsa considerazione la pubblicità (nonostante questo fatto sia in conflitto con le prove che la pubblicità influenza la prescrizione);
- ci sembra ragionevole concentrare le nostre forze sul miglioramento delle pagine redazionali, non di quelle pubblicitarie;
- incoraggiamo i lettori ad avere un approccio critico verso la pubblicità così come verso gli articoli e li incoraggiamo a reclamare presso le autorità competenti nel caso in cui ritengano grave la violazione. Questa politica è coerente con il nostro desiderio di ricevere proventi dalla pubblicità. Come molti altri

editori, crediamo che questi introiti, forse paradossalmente, assicurano la nostra indipendenza. Gli inserzionisti hanno poche possibilità di influenzare quanto viene pubblicato - in parte perché sono numerosi. Ma se i proprietari devono sostenere economicamente una rivista, allora vogliono che il giornale segua la loro linea di pensiero. Sappiamo, inoltre, che se i lettori possono scegliere tra un giornale a pagamento che non ha pubblicità e una rivista gratuita ma contenente pubblicità, quasi tutti optano per il giornale gratuito. if

## Bibliografia

1. Gottlieb S. Congress criticises drugs industry for misleading advertising. *BMJ* 2002;325: 137.
2. Wilkes MS, Doblin BH, Shapiro MF. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments. *Ann Intern Med* 1992;116: 912-9.
3. Villanueva P, Peiro S, Librero J, Pereiro I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet* 2003;361: 27-32.
4. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW et al. A study of manufacturer supported trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154: 157-63.
5. Egger M, Bartlett C, Jüni P. Are randomised controlled trials in the BMJ different? *BMJ* 2001;323: 1253.
6. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358: 854-6.
7. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung M, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA* 1994;272: 108-13.
8. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996;124: 485-9.

Conflitti di interesse: RS è direttore del BMJ e direttore esecutivo del BMJ Publishing Group Ltd. È responsabile di riviste che ospitano pubblicità, vendono estratti e pubblicano supplementi. È remunerato con uno stipendio predeterminato. Per maggiori informazioni: [http://bmj.com/aboutsite/comp\\_editorial.shtml](http://bmj.com/aboutsite/comp_editorial.shtml)