

I POLICY PAPER DELLA FONDAZIONE I-CSR

**Le responsabilità dei ricercatori scientifici
nei confronti della società**

Il conflitto d'interesse nel Big Pharma

Alessandro Zollo

Febbraio 2008



I comportamenti dei ricercatori dell'industria farmaceutica che violano regole morali o codici di condotta, oltre a gettare discredito sull'intero settore, minano la fiducia dei pazienti verso le case farmaceutiche e verso la ricerca in generale

- 2/3 della ricerca realizzata in Italia nel settore è finanziata da industrie farmaceutiche.
- 6 anni è stata la durata del processo che ha permesso a Nancy Olivieri di tornare al lavoro dopo aver comunicato alcuni possibili rischi di una sperimentazione che conduceva.
- Il 95% dei giornalisti di settore avvertono il conflitto di interesse, ma solo il 31% si sente coinvolto in tale conflitto.
- 20% è il valore azionario perso in una sola giornata da una casa farmaceutica nel momento in cui gli analisti hanno saputo che una ricerca non ha prodotto il risultato sperato.

Introduzione

La Responsabilità Sociale delle imprese è un concetto multidisciplinare che permea ed abbraccia tutte le aree dell'impresa: dai sistemi di produzione, all'approvvigionamento delle materie prime, alla governance, alla tutela dei consumatori, all'innovazione e al rapporto più generale con tutti gli stakeholder dell'azienda.

Il finanziamento della ricerca

In questo quadro si discute in maniera meno approfondita dell'eticità dell'innovazione e più precisamente delle responsabilità e del ruolo degli attori principali della ricerca scientifica: i finanziatori, i ricercatori e i comunicatori. Molti studi ad oggi dimostrano come la ricerca scientifica sia, per la maggioranza, finanziata dalle imprese che investono in innovazione per mantenersi competitive sul mercato producendo nuovi prodotti o servizi che siano in linea con le esigenze dei consumatori e che incidano positivamente sul benessere economico dell'impresa. Questo è vero soprattutto nel settore farmaceutico e biotecnologico dove l'innovazione è parte integrante del business e del miglioramento delle condizioni di vita della popolazione in generale.

I committenti o Sponsor

Il problema che si evidenzia in questo ambito, però, è proprio il legame tra la società committente o sponsor della ricerca e l'Università, il Centro studi o il Centro di ricerca che compie materialmente il lavoro quando questo non sia condotto all'interno dell'impresa medesima. Come in molti dei conflitti di interesse che animano il dibattito sull'eticità della ricerca scientifica, colui che finanzia la ricerca ha interessi economici diretti generalmente verso una soluzione della ricerca ad esso favorevole (ad es. la dimostrazione che un farmaco cura una certa malattia non provocando ulteriori danni al paziente). Potrebbe in qualche modo "sperare ardentemente" che il gruppo di ricercatori confermi l'ipotesi di partenza, in caso contrario il ritorno dell'investimento in quella specifica ricerca sarebbe nullo.

Gli esperti indipendenti

La questione esiste da tempo e ovviamente sono state ideate apposite strutture per garantire alla comunità scientifica e ai consumatori o pazienti



che le ricerche scientifiche siano corrette e che gli esperimenti siano ripetibili. Generalmente queste strutture sono supervisionate da esperti di chiara fama che garantiscano indipendenza ed imparzialità.

Negli ultimi anni però è diventato sempre più difficile trovare esperti che possano garantire una totale mancanza di legami con le imprese che commissionano le ricerche soprattutto nel campo farmaceutico. Ha fatto molto discutere a questo proposito l'annuncio, nel giugno del 2002, del New England Journal of Medicine, una delle riviste scientifiche più rispettate d'America, che modificava la politica di selezione dei "reviewer"¹ i quali, fino a qualche tempo fa, non dovevano avere legami di tipo economico con l'industria farmaceutica. Il motivo di tale cambiamento risiede nell'impossibilità da parte dell'editore di selezionare esperti indipendenti che non fossero in qualche modo finanziati o abbiano rapporti di tipo economico con le aziende farmaceutiche. Gli editori hanno deciso quindi di inserire un limite di \$10.000 alle risorse finanziarie ricevute dalle imprese. La strategia in se è capibile ma solleva in maniera più che giustificata alcuni dubbi sull'indipendenza della ricerca. Se gli editori non sono più riusciti a trovare esperti con caratteristiche tali da poter garantire senza dubbio alcuno l'indipendenza, è lecito chiedersi quanto siano indipendenti i ricercatori stessi che sulle proprie ricerche costruiscono il loro futuro, il benessere della comunità e spesso la loro carriera.

I ricercatori
indipendenti?

Il problema etico non si esaurisce nella fase della ricerca, ma interviene anche nella fase della comunicazione. Le aziende farmaceutiche, che attraverso il finanziamento delle ricerche riescono a sviluppare nuovi o migliori prodotti, hanno il diritto e il dovere di comunicare queste scoperte. Per fare ciò invitano giornalisti specializzati, medici e analisti ad eventi di comunicazione in cui costoro sono soliti essere rimborsati delle spese per il loro disturbo. Uno studio condotto dal Coordinamento per l'Integrità della Ricerca Biomedica (CIRB) su 121 giornalisti specializzati nel

I comunicatori
indipendenti?

¹ Il termine anglosassone identifica proprio gli esperti del campo che valutano criticamente il lavoro proposto per la pubblicazione alle riviste scientifiche. Spesso nei giornali di fama i reviewer sono più d'uno e generalmente non è dato conoscere chi stia, in un dato momento, valutando un saggio o una ricerca in modo da garantire ancor di più l'editore e il lettore. Questo meccanismo è noto con il termine di blind review (valutazione cieca).



settore ha dimostrato che coloro che hanno risposto riconoscono il conflitto d'interesse come un problema per la propria professione ma, generalmente, non ritengono di essere coinvolti in prima persona. Affermano inoltre che le spese pagate dalla società farmaceutica possono influenzare l'articolo, inoltre una parte degli intervistati dichiara di aver ricevuto pressioni per pubblicare una determinata notizia al ritorno dall'evento.

I ricercatori e la loro carriera

Anche per quanto attiene ai ricercatori in quanto tali non siamo scevri da conflitti di interesse che possono minare la qualità e i tempi della ricerca. Ormai nelle migliori scuole i metodi di selezione dei ricercatori e dei professori si basano su parametri sempre più oggettivi come il numero di pubblicazioni e la fama delle riviste su cui vengono pubblicati i loro lavori. Tale criterio è molto più apprezzabile di altri metodi meno rigorosi di cui l'Italia si sta cercando faticosamente di liberare. Sebbene il metodo sia apprezzabile non è esente da possibili condizionamenti. Si ipotizzi che un ricercatore riceva un finanziamento per una ricerca che si promette di stabilire un importante risultato scientifico. Oltre a ricevere finanziamenti e una certa notorietà, verranno inevitabilmente a crearsi delle aspettative all'interno del centro di ricerca e da parte del finanziatore. Il ricercatore durante la fase implementativa potrebbe presentare alcuni studi propedeutici ad alcune conferenze interessando, in questo modo, la comunità scientifica di cui fa parte. Ipotizziamo inoltre che i risultati tardino ad arrivare, o addirittura che i primi risultati contraddicano l'ipotesi di partenza. L'effetto sulla carriera del ricercatore, sul centro di ricerca e sulla reputazione di entrambi potrebbe essere molto negativo. Potrebbe accadere che il finanziatore non offrirà più fondi al centro, il ricercatore non farà avanzamenti di carriera e la comunità scientifica guarderà con diffidenza i lavori di chi non ha confermato con i risultati le aspettative suscitate all'inizio del progetto. Guardando il tutto sotto il punto di vista metodologico il ricercatore ha fatto per intero il suo dovere: ha svolto correttamente il suo lavoro; ha proposto un progetto, ha ricevuto dei finanziamenti, ha condotto la ricerca e ha trovato risultati che contraddicono l'ipotesi. E' più che probabile che non sarà premiato per



questo, la spinta a tralasciare alcuni particolari “insignificanti” che possano portare a confermare l’ipotesi di partenza sembra essere molto forte perché accontenterebbe molti dei suoi “stakeholder” originando appunto il conflitto di interesse tra bene pubblico e interessi degli attori coinvolti.

Finanza e ricerca

Esiste un altro campo in cui l’eticità e la correttezza della ricerca può essere messa in dubbio: la comunicazione agli analisti finanziari. Ultimamente anche le aziende farmaceutiche hanno sposato la causa della finanziarizzazione che spinge le aziende ad essere valutate quasi esclusivamente sulla base del valore attribuito dal mercato. Dato che uno dei metodi che permettono agli analisti di stimare il successo di un’impresa è proprio la qualità e la quantità di innovazione che produce, la scoperta di un nuovo farmaco o di una nuova cura proietta in alto il valore dell’azienda e delle proprie azioni sul mercato. Tutto questo è perfettamente all’interno delle logiche di mercato e premia coerentemente quelle aziende che investono in ricerca e ottengono buoni risultati.

Anche in questo caso, di contro, si possono sollevare alcuni dubbi dati dal conflitto d’interesse che si genera tra l’azienda che vorrebbe sempre veder crescere il valore delle proprie azioni e i ricercatori che, in alcuni casi, sono il mezzo perché questo si verifichi. Secondo una logica ovvia non sarebbe opportuno far comunicare i ricercatori con gli analisti prima che una ricerca sia terminata e comprovata da un comitato scientifico che ne confermi i risultati. In alcuni casi questo avviene, sebbene con logiche e contenuti non direttamente attinenti alla ricerca in corso e, spesso, queste comunicazioni hanno effetti immediati sul mercato proprio perché il lavoro dell’analista finanziario è aggiornare gli indici di valutazione che le società di rating propongono al mercato stesso.

Ricerca e diritti di proprietà intellettuale

Ultimo punto interessante da analizzare è il diritto di proprietà della ricerca e i brevetti che una scoperta porta con sé. L’impresa appaltatrice o sponsor ha generalmente pieno diritto sullo sfruttamento economico dei risultati della ricerca medesima, così come il ricercatore ha generalmente il diritto di pubblicare i risultati della ricerca una volta che il finanziatore abbia brevettato quanto di nuovo può essere brevettato. Questo



meccanismo porta ad alcune domande a cui si cercherà di dare risposta di seguito: l'azienda può avere la facoltà di porre il veto su ricerche che non hanno prodotto i risultati sperati? Può contemporaneamente finanziare ricerche che abbiano l'obiettivo di confermare la migliore qualità di un prodotto rispetto ad un altro, magari di un'azienda concorrente e che costa meno? Nel caso in cui venissero trovate controindicazioni ad un farmaco appena ideato, come si pone il ricercatore nei confronti dell'azienda farmaceutica sponsor? Può lo sponsor intervenire sui tempi di pubblicazione delle ricerche?

Sintetizzando le problematiche appena accennate si evincono 5 conflitti di interesse che minano l'oggettività e l'indipendenza della ricerca finanziata dalle società private che operano nel settore farmaceutico e biotecnologico e che possono portare a comportamenti irresponsabili da parte dei ricercatori, dei comunicatori e delle imprese finanziatrici stesse:

1. Ricercatore e finanziatore
2. Ricercatore, comunicatori specializzati e azienda farmaceutica
3. Valutazione delle carriere dei ricercatori/professori universitari
4. Ricerca e valore azionario delle società farmaceutiche
5. Diritti di proprietà intellettuale e brevetti

Nel presente lavoro si andrà ad esaminare i diversi conflitti attraverso alcuni casi reali che hanno avuto particolare risonanza nella stampa italiana e straniera; infine si proporranno alcune iniziative che soprattutto le Associazioni di categoria e le Authority stanno portando avanti per ovviare ai diversi conflitti che si evidenziano nel settore.



1. Il conflitto d'interesse tra ricercatore e finanziatore

Le imprese farmaceutiche finanziano più dei 2/3 della ricerca in Italia

Secondo le stime del dott. Marco Bobbio dell'azienda ospedaliera San Giovanni di Torino "Le industrie farmaceutiche finanziano più dei 2/3 di tutti i progetti di ricerca realizzati in Italia e alimentano, con le loro donazioni il 50% del budget complessivo delle società scientifiche". Nel mondo anglosassone i numeri sono ancora maggiori. Un esempio chiarificatore è il finanziamento dell'organo di farmacovigilanza anglosassone (l'omologo della AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco). L'Agenzia inglese costa circa 65 milioni di sterline annue tutte finanziate dalle industrie farmaceutiche tramite i diritti di licenza sui farmaci in cerca di approvazione e una tassa di servizio annuale, in Italia l'AIFA è un organo di diritto pubblico ed è finanziata dal Ministero della Salute.

Il modello Pubblico-Privato

In un siffatto sistema, che vede la presenza contemporanea del pubblico e del privato nel finanziare la ricerca, si riscontrano inequivocabili vantaggi come:

- la competizione dei ricercatori per accaparrarsi le risorse per la ricerca che dovrebbe premiare i progetti migliori sviluppati nei tempi adeguati;
- la possibilità che il settore privato e quello pubblico possano finanziare in partnership le ricerche;
- la capacità di discernere la ricerca generica (finanziata in linea di massima da risorse pubbliche) da quella specialistica (agevolata maggiormente dal settore privato).

Finanziatore e ricercatore hanno incentivi a confermare le ipotesi di partenza

In un modello come questo esistono ovviamente alcuni rischi connessi al conflitto di interesse che si crea tra il finanziatore e il ricercatore. E' agevole comprendere come l'obiettivo del finanziatore è brevettare il risultato della ricerca per poi utilizzarlo in esclusiva sul mercato e ripagare, con margini economici adeguati, l'investimento. L'obiettivo del ricercatore è ottenere risultati pubblicabili in modo da poter contribuire al benessere della popolazione, richiedere nuovi finanziamenti e influenzare positivamente la propria carriera professionale. Il rischio che ne deriva è che entrambi gli attori hanno incentivi a confermare le ipotesi dei



protocolli di ricerca comportando benefici all'azienda finanziatrice e alla possibilità di futuri finanziamenti per il ricercatore a svantaggio del benessere sociale.

Il caso di Nancy Olivieri

Alcuni scandali accaduti in passato possono esemplificare questa possibilità. Miriam Shuchman, nel suo libro *"The drug trial. Nancy Olivieri and the Science Scandal that rocked the Hospital for Sick Children Random House"*, racconta che nell'aprile del 1993 Nancy Olivieri, ricercatrice dell'Ospedale pediatrico di Toronto, firma con la società Apotex Research Inc. un protocollo di ricerca su una nuova molecola, il deferiprone, che potrebbe essere utile ai malati di talassemia (malattia ereditaria del sangue). Dopo due anni di ricerca i risultati sono incoraggianti e vengono pubblicati, ma la ricercatrice si accorge che si possono verificare alcune controindicazioni come l'aggravio della fibrosi epatica dei pazienti. Decide coerentemente ed eticamente di far firmare una nuova lettera di consenso in cui espone i rischi ai quali sono sottoposti i pazienti aderenti al progetto di ricerca. L'azienda finanziatrice, alla notizia di quanto accaduto, rescinde il contratto con la professoressa senza interrompere le ricerche in altri ospedali e minaccia la Olivieri di trascinarla in tribunale se avesse infranto la regola di riservatezza firmata congiuntamente al contratto. La dott.sa Olivieri decide di non rispettare il contratto in nome dei suoi convincimenti personali e presenta i suoi risultati in un convegno. La professoressa verrà licenziata dall'Università e solo dopo sei anni di processi potrà tornare ad insegnare ed essere ricompensata dei torti ottenuti durante tale periodo². Quello di Nancy Olivieri è solo un esempio di quanto debba essere eticamente irreprensibile e socialmente responsabile un ricercatore che scopre qualcosa di "scomodo" durante una ricerca. Quanti al suo posto sarebbero stati disposti ad affrontare 6 anni di processo, il licenziamento e la messa alla berlina del mondo accademico? Esempi di questi scandali si sono succeduti in questi anni.

² Il 18 dicembre 2003 la Commissione delle Comunità europee respinge il ricorso di Nancy Olivieri che chiedeva la sospensione dell'autorizzazione alla diffusione del farmaco. Attualmente il Ferriprox è distribuito in Europa e India ma non in Canada e USA. L'Apotex ha sempre avuto parere fortemente contrario alla ricercatrice anche pubblicamente: si veda il sito dell'Azienda alla pagina: <http://www.apotex.com/PressReleases/20030427-01.asp>.



Il caso Vioxx

Il caso del farmaco Vioxx della casa farmaceutica Merck (un antidolorifico basato su principi attivi diversi dall'aspirina e dall'ibuprofene) è emblematico di quanto, a parere di Jacky Law che ha scritto nel 2006 il libro "Big Pharma, il potere delle multinazionali farmaceutiche può ritardare o non prendere in considerazione alcune ricerche scientifiche che dimostrano effetti collaterali non previsti dalle analisi preliminari. Il farmaco, scoperto nel 1994, fu messo in commercio nel 1999 con una massiccia campagna pubblicitaria del costo di 160 milioni di dollari³. Il prodotto ebbe grande successo e, per dimostrarne l'efficacia maggiore rispetto ai fans (aspirina e simili), la Merck finanziò nel 2000 una ricerca che avrebbe dovuto dimostrarne ulteriormente la bontà rispetto ai farmaci ormai a buon mercato. Lo studio non corroborava la tesi di partenza e, tra l'altro, mostrava come i pazienti trattati con Vioxx dimostravano rischi cardiovascolari cinque volte maggiori rispetto ai pazienti trattati con i fans. Lo studio fu interrotto, non furono informati i medici di tali nuovi risultati e non si inserirono ulteriori spiegazioni nelle schede tecniche del farmaco. Un altro studio nel 2004 (chiamato Approve) verificò come i pazienti trattati con questo farmaco dimostravano rischi di infarto miocardico e ictus doppi rispetto a quelli che assumevano il placebo. Il silenzio sul Vioxx si ruppe quindi dopo 4 anni e il 30 settembre 2004 il farmaco fu ritirato dal mercato mentre una stima fatta dal professor Wood della Vanderbilt school of Medicine asseriva che nel giugno del 2004 circa 2,5 milioni di pazienti americani stavano assumendo il medicinale.

Le domande che scaturiscono da questi esempi possono essere:

- Come mai questi studi non furono fatti prima del lancio del farmaco?
- E' possibile che gli studi antecedenti non informassero circa questi effetti collaterali?
- Come è possibile agire in modo da non comunicare ai medici, se non direttamente all'opinione pubblica, risultati scientifici che potrebbero alleviare eventuali danni ai pazienti?

³JACKY LAW, "Big Pharma. How the World's Biggest Drug Companies Control Illness", pp. 117 e seguenti, 2006

A queste domande è possibile rispondere solo cercando di capire più a fondo come nasce e si sviluppa il conflitto di interesse che si verifica tra ricercatore e finanziatore e cercando di agevolare e rendere più forti gli organismi di controllo preposti alla selezione dei prodotti che possono essere immessi sul mercato. Esistono Autorità appositamente create per svolgere questo compito, ed è loro dovere sorvegliare su tali comportamenti. Allo stesso modo è necessario dare un termine al flusso di denaro che, a vario titolo, arriva personalmente ai ricercatori o ai professori universitari che svolgono il determinante ruolo di reviewers scientifici magari sostituendo l'eventuale perdita con un rimborso da parte dell'editore del tempo utilizzato per la valutazione dei saggi o degli scritti che si propongono per la pubblicazione.

2. Il conflitto d'interesse tra i giornalisti specializzati e le aziende farmaceutiche

Le aziende farmaceutiche, spesso, utilizzano strategie di marketing diretto attraverso l'invito di giornalisti del settore ad ascoltare conferenze e seminari che diffondono i risultati di alcune ricerche o spiegano i benefici di un prodotto che hanno intenzione di lanciare sul mercato. La strategia è ben congegnata e perfettamente lecita, nonché benvenuta da parte dei consumatori che possono essere informati attraverso gli organi di stampa delle caratteristiche dei prodotti che potrebbero un giorno dover utilizzare. Il conflitto, in questo caso si verifica quando l'azienda farmaceutica, che spesso offre vitto e alloggio ai giornalisti, si aspetta che questi scrivano sul giornale per il quale lavorano circa il ritrovato scientifico o il prodotto di cui hanno sentito al congresso.

Il Coordinamento per l'Integrità della Ricerca Biomedica (CIRB) ha promosso un'indagine rivolta ai professionisti della comunicazione scientifica chiedendo loro se avvertissero il conflitto di interesse e se sentissero pressioni da parte dell'azienda farmaceutica o dell'editore a pubblicare articoli in qualche modo "benevolenti" nei confronti dello sponsor del convegno. La ricerca ha evidenziato alcuni risultati che non

I giornalisti di settore avvertono il conflitto di interesse nella loro professione ma raramente si sentono coinvolti in tale conflitto

possono essere presi come basi statistiche ma forniscono un panorama utile alla riflessione. Ai 121 questionari inviati hanno risposto solo 39 giornalisti che hanno confermato (95%) di avvertire il conflitto di interesse nella loro professione. Solo il 31% ritiene di essere coinvolto in questo conflitto, ipotizzando implicitamente che siano generalmente i propri colleghi a soffrirne e non loro in prima persona. Nella stessa ricerca si afferma che in generale è l'editore a finanziare viaggi e alloggio dei propri giornalisti sebbene la metà di chi ha risposto ha sostenuto di aver partecipato ad eventi completamente finanziati da un'azienda farmaceutica. I dati che fanno riflettere maggiormente sono inerenti la percezione che chi ha risposto avrebbe circa la correlazione positiva tra il lusso e la qualità dell'ospitalità e l'orientamento dell'articolo scritto (38%). Infine il 30% di chi ha risposto dichiara di aver subito pressioni da una o più parti per pubblicare una determinata notizia al ritorno dall'evento⁴. Il problema naturalmente si acuisce nel momento in cui l'azienda che propone il convegno sovvenziona la testata attraverso campagne pubblicitarie.

Anche in questo caso non è bene generalizzare ed è necessario distinguere i comportamenti collusivi ed eticamente scorretti da quelli etici che si spera facciano parte della stragrande maggioranza dei giornalisti. La soluzione, semplice e immediata a tale conflitto, risiederebbe nell'impossibilità di ricevere rimborsi da parte di aziende farmaceutiche delle spese sostenute o, quantomeno, nel raccomandare il giornalista di dichiarare la sponsorizzazione in modo da comunicare con trasparenza al lettore il finanziamento del congresso o dell'evento. La mancanza di responsabilità sociale non risiede infatti nell'attività del giornalista ma nella mancanza di consapevolezza del lettore o del consumatore che, se non avvertito, non ha la possibilità di valutare l'oggettività del messaggio.

⁴ DI DIODORO D., PROPERZI E., DRI P.: "Indagine sul conflitto d'interesse tra i giornalisti scientifici italiani che si occupano di medicina"., per conto del CIRB (Coordinamento per l'Integrità della Ricerca Biomedica), www.cirb.it, 2003.



3. Il conflitto d'interesse nella valutazione delle carriere dei ricercatori e dei professori universitari

Un altro argomento all'ordine del giorno soprattutto in Italia è inerente alle carriere dei ricercatori e dei professori universitari. Molti degli strumenti di valutazione delle performance dei docenti stanno cambiando; i professori spesso sono valutati dai loro studenti attraverso i questionari di fine corso, da un comitato che ne esamina la capacità di apportare lustro e network all'istituto presso il quale svolgono la loro attività e dalla capacità di innovare, cioè di ottenere risultati dalle proprie ricerche scientifiche e pubblicarli sulle maggiori riviste. Questo elemento scatena una doppia spinta:

- Ricevere maggiori fondi per ricerche i cui risultati possano essere pubblicati sulle riviste più ambite;
- Scoprire un elemento innovativo, un principio attivo, un nuovo processo che possa consentire al professore o al ricercatore di ottenere la pubblicazione del suo lavoro e procedere in carriera⁵.

Questo sistema di valutazione, complesso ma discretamente oggettivo, come ogni sistema ha qualche rischio. Il rischio in questo caso è rappresentato dal conflitto di interesse che si crea nella ricerca di fondi per le proprie ricerche e nell'oggettività e completezza metodologica che garantisce la pubblicazione nelle migliori riviste scientifiche. Alcuni esempi possono chiarire il concetto.

Il caso J. R. Darsee

Secondo quanto riportato da numerosi articoli pubblicati sulle maggiori riviste scientifiche⁶ nel 1983 il giovane ricercatore J. R. Darsee della prestigiosa Università di Harvard, stava sperimentando nuove molecole che potessero prevenire l'infarto miocardico. Il protocollo della ricerca pretendeva controlli post-intervento sugli animali testati della durata di

⁵ Il sistema di valutazione presentato è utilizzato in molte business school internazionali e in alcune Università italiane.

⁶ Tra i quali: NEALE A. V., NORTHROP J., DAILEY R., MARKS E., ABRAMS J., "Correction and use of biomedical literature affected by scientific misconduct", Springer Science and Business Media, B.V. 2007.



Il caso della “cascata delle chinasi”

una giornata. Il ricercatore dopo 30-40 minuti sospendeva il controllo e lo considerava sufficiente per una giornata intera, inoltre non effettuava le autopsie previste dal protocollo per risparmiare tempo. Fu immediatamente allontanato dal laboratorio e in quel periodo due giornalisti controllarono le ricerche già pubblicate da questo giovane ricercatore e utilizzate ormai nella pratica clinica scrivendo un articolo di denuncia che non trovò editori disposti a pubblicarlo fino al 1987 quando la rivista Nature acconsentì alla pubblicazione.

In una relazione al congresso “Psichiatria e mass media” tenutosi nel 2002 il prof. Lalli (Psichiatra, Psicoterapeuta, Professore associato di Psichiatria e Psicoterapia presso l'Università “La Sapienza” di Roma) asserisce che “nella ricerca sul cancro si investe moltissimo da anni e la competizione per accaparrarsi i fondi della ricerca in materia è serrata”. Nella sua relazione il prof. Lalli citò il prof. E. Racher ed il suo assistente M. Spector e la loro teoria sulla “cascata delle chinasi”. La prova decisiva di questa teoria era basata sul fatto che le cellule tumorali aumentavano la loro capacità di captazione del fosforo radioattivo 32 . Un famoso ricercatore esperto della materia chiese di poter vedere l'esperimento e notò subito che veniva utilizzato dello iodio radioattivo 125 che invalidava completamente l'esperimento. Ormai la teoria era divenuta però tema di congressi in tutto il mondo”⁷.

Questi fatti sono solo esempi di quanto il conflitto d'interesse dei ricercatori può essere causa di inganno se non addirittura truffa per ottenere vantaggi di fama, carriera o fondi supplementari per continuare le proprie ricerche. Anche in questo caso è compito degli organismi di controllo verificare la correttezza metodologica delle ricerche e, se del caso, sanzionare quei comportamenti non etici che tendono a ridurre i tempi se non addirittura a tradire il protocollo di ricerca.

⁷ LALLI N., IANNIBELLI V.: “Truffa, inganno, errore e scoperta nel campo della ricerca scientifica”. Relazione al Congresso “Psichiatria e mass media”, 26 giugno 2002.



4. Il conflitto di interesse tra ricerca e valore azionario delle aziende farmaceutiche

Un conflitto d'interesse che in questi anni si sta molto sviluppando si verifica tra l'analista finanziario, che studia le possibilità di crescita delle aziende del settore, il ricercatore finanziato dall'azienda e l'azienda stessa.

Negli ultimi anni l'attenzione alla finanza delle imprese sta prendendo sempre più piede sia nelle teorie economiche sia nel mercato; il valore delle società farmaceutiche cresce o diminuisce sulla base di quanto queste riescono ad innovare ed il modo migliore per innovare è fare ricerca con l'obiettivo, tra l'altro, di scoprire nuovi principi attivi o migliorare l'efficacia di quelli esistenti. E' capibile come la scoperta di un nuovo farmaco comunicata agli analisti (che solitamente non sono esperti medici o ricercatori del campo) può far balzare in alto il valore delle azioni perché ci si attende che questa scoperta porti al successo dell'azienda sul mercato. Anche in questo caso qualche esempio aiuta la comprensione di questo meccanismo.

Le società match.com

Stephanie Saul e Jenny Andersen nell'Agosto del 2005 pubblicarono sul New York Times un articolo dal titolo: "Doctors' links with investors rise concerns". L'articolo, attraverso un'intervista al dott. Natale⁸, testimonia l'esistenza di alcune aziende (match.com) che hanno lo scopo di mettere in contatto, previo congruo compenso, i ricercatori scientifici con la comunità degli analisti finanziari senza ovviamente parlare in dettaglio delle ricerche non ancora pubblicate ma discutendo su trend generali di ricerca. Stimano che circa il 10% dei 700.000 medici degli Stati Uniti hanno siglato contratti come consulenti di tali società e i compensi registrati vanno da un minimo di \$ 200 ad un massimo di \$1500 l'ora. E' semplice arguire quanto labile sia il confine di cosa si può dire e cosa non si può dire in contesti di questo tipo e quanto questi ricercatori siano incalzati dagli analisti per avere informazioni circa potenziali brevetti, scoperte o finanziamenti. Nello

⁸ Ricercatore di fama al Cedar- Sinai Comprehensive Cancer Centre di Los Angeles.

Perdere il 20% del valore delle azioni per una ricerca non andata a buon fine.

stesso articolo viene citato un altro esempio che mostra l'effetto che talune dichiarazioni mediatiche possono avere sul business delle aziende. L'amministratore delegato di un'azienda del settore biotecnologico di nome Jim Greenwood asserisce che una delle sue organizzazioni è stata vittima della diffusione agli analisti di notizie riservate circa una sperimentazione che stavano compiendo nella quale erano previste tre fasi per assicurare che un farmaco contro il cancro potesse essere realizzato. Sfortunatamente il farmaco non superò la terza fase di sperimentazione e la UBS comunicò il risultato dicendo che "fonti vicine al team dei ricercatori asserivano il fallimento del test". La Isis Pharmaceuticals del gruppo capitanato da Jim Greenwood perse il 20% del valore delle proprie azioni in un solo giorno.

Le domande che sorgono da tale episodio e da quello precedente sono almeno tre:

- Come mai il titolo dell'azienda perse così tanto? Sarebbe stata solo una delle tante ricerche che non produce i risultati sperati e che guida i ricercatori verso altre strade.
- E' giustificabile una fluttuazione del valore di borsa di titoli basati su evidenze scientifiche non ancora definitive e comprovate?
- Quanto è responsabile un ricercatore il cui tempo viene retribuito per parlare agli analisti finanziari circa i propri studi e ricerche?

A queste domande non è facile rispondere, i problemi etici sono spesso molto complessi da verificare e provare. Generalmente si conoscono solo quelli che terminano in uno scandalo, degli altri pochi ne parlano. E' comunque auspicabile che non ci siano contatti tra il mondo degli analisti finanziari e il mondo scientifico prima che una data ricerca non venga pubblicata e valutata da esperti in materia. In altri settori questo comportamento potrebbe essere paragonato all'insider trading che costituirebbe addirittura reato.



5. Diritti di proprietà intellettuale e sfruttamento economico

Il diritto di proprietà intellettuale è uno dei capisaldi del diritto commerciale soprattutto per quei mestieri dove l'ingegno, il talento e le capacità del singolo o di un gruppo vengono premiati dal mercato. Così è per un buon libro, per una bella musica o per una scoperta scientifica. Come in ognuno dei concetti che finora abbiamo evidenziato, esistono dei limiti. I limiti coincidono con il confine tra interesse pubblico e privato. E' interesse pubblico che una malattia venga sconfitta da un farmaco, è viceversa interesse privato che quel farmaco venga pagato il giusto prezzo. Ma quanto possono durare questi diritti? Nell'industria farmaceutica generalmente durano 15 anni, terminati i quali la formula del farmaco diviene pubblica e chiunque può produrre il farmaco medesimo. La giustificazione economica di tale periodo risiede nella ricompensa da parte del mercato degli sforzi di ricerca profusi dall'azienda non solo per la ricerca che ha dato buon esito ma anche per tutte quelle che hanno fallito. Una volta ricompensata l'azienda dello sforzo, il farmaco diviene bene pubblico e chiunque può produrre il prodotto utilizzandone il principio attivo.

Il conflitto di interessi si viene a creare nel momento in cui l'azienda farmaceutica attua strategie che mirano a posporre o a contrastare la pubblicazione di ricerche condotte su farmaci brevettati che ne diminuiscono l'appetibilità sul mercato. Anche in questo caso alcuni esempi possono essere utili alla comprensione del fenomeno.

Il caso Lipitor e Zocor

Secondo quanto riportato dal sito RSINews.it⁹ e confermato da un articolo di S. Stephanie Saul e A. Berenson del New York Times¹⁰ il 9 settembre 2007, nel giugno del 2006 scade il brevetto del farmaco Zocor della già citata Merck che diviene quindi generico. L'azienda Pfizer che produce un altro farmaco ant colesterolo denominato Lipitor (in Italia è venduto come

⁹ Iniziativa editoriale on line nata nel gennaio 2004 che si occupa di informazione e diffusione di notizie e documenti inerenti la Responsabilità Sociale delle Imprese.

¹⁰ SAUL S., BERENSON A. "Maker of Lipitor Digs in to Fight Generic Rival", The New York Times, 3 Novembre 2007.



Torvast), finanzia uno studio su 11.520 pazienti che hanno utilizzato il Lipitor; alcuni di questi (9.009) sono passati ad utilizzare lo Zocor. Lo studio afferma che coloro che hanno cambiato la terapia dimostrano un aumento del 30% delle possibilità di infarti o ictus rispetto a chi è rimasto fedele al suo farmaco¹¹. Da notare che nel primo trimestre del 2007 le vendite del Lipitor sono calate del 13%, del 20% solo negli Stati Uniti e che nel 2007 la Compagnia ha speso il 50% in più rispetto al 2006 in pubblicità per sostenere il suo farmaco. Alcune domande sorgono spontanee:

- come mai lo studio viene pubblicato nel momento in cui il primo farmaco in competizione con il lipitor, lo zocor appunto, diviene generico?
- Perché finanziarie uno studio che non aggiunge nulla alla capacità del farmaco ma dovrebbe tendere a stabilizzare gli utilizzatori del proprio prodotto?
- Se i risultati fossero stati diversi, lo studio sarebbe stato pubblicato ugualmente?

Si può inoltre presumere che la Pfizer sapesse in anticipo la data di scadenza del brevetto dello Zocor e quindi, presumibilmente, si aspettasse che un *bene sostituto*¹² pagato a prezzi inferiori avrebbe sicuramente spostato una parte della domanda verso quel bene. Le regole della concorrenza auspicherebbero che anche il prezzo del bene sostituto si abbassi al livello del primo a vantaggio dei consumatori.

Il caso Zoloft

Un altro esempio interessante che riguarda la stessa casa farmaceutica è lo zoloft. Lo zoloft è un farmaco antidepressivo che viene utilizzato anche per curare i disturbi post traumatici da stress. In un articolo pubblicato sul Journal of Clinical Psychiatry e citato dalla Food and Drug Administration¹³,

¹¹ La Merck, produttrice dello Zocor non ha voluto rilasciare dichiarazioni, giudicando "inappropriato" commentare uno studio di un'altra compagnia, ribadendo, però, che la sicurezza ed efficacia dello Zocor è stata ben documentata per 15 anni.

¹² Un bene sostituto è quel prodotto o servizio che viene utilizzato indifferentemente dal consumatore. Due farmaci con lo stesso principio attivo possono essere considerati appunto beni sostituti.

¹³ Bollettino della Food and Drug Administration n° 105, vol. 4 del 29 maggio 2007.



viene pubblicato uno studio¹⁴ secondo il quale dopo 12 settimane di trattamento lo zoloft è meno efficace del placebo. Lo studio è stato realizzato tra il 1994 e il 1996 ma è stato pubblicato solo nel 2006. Sembrerebbe un tempo alquanto lungo per le verifiche degli editori della rivista se confrontato ad un altro studio che dimostrava risultati leggermente favorevoli allo zoloft condotto tra il 1996 e il 1997 e pubblicato nel 2000.

- Come mai due studi avvenuti nello stesso periodo arrivano a due risultati opposti?
- Perché uno studio è stato pubblicato prima dell'altro?
- Come mai lo studio più negativo viene pubblicato dopo la scadenza del brevetto nonostante fosse antecedente?

In letteratura e nelle comunicazioni informative di settore si legge spesso di studi non favorevoli non pubblicati o in qualche modo ritardati. Benedict Carey nel gennaio del 2008¹⁵ testimonia sul New York Times che uno studio condotto su 74 diversi test che includevano 12 psicofarmaci afferma che nel 94% dei casi favorevoli al farmaco testato i dati sono stati pubblicati su riviste scientifiche mentre, solo nel 14% dei casi in cui lo studio dimostrava risultati non favorevoli o non significativi, il lavoro ha visto la pubblicazione.

Le risposte alle domande e ai dubbi che sorgono a valle di queste notizie non sono di semplice trattazione; non è comunque compito di chi scrive asserire che ci siano legami tra gli accadimenti, ma le problematiche relative alle influenze delle case farmaceutiche nella ricerca e, anche attraverso questa, nella concorrenza dei mercati sono note anche alla Commissione delle Comunità europee.

¹⁴ FRIEDMAN M.J., MARMAR C.R., BAKER D.G., SIKES C.R., FARFEL G.M. *"Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting"*. Department of Veterans Affairs, National Center for Posttraumatic Stress Disorder, White River Junction, Vt 05009, USA.

¹⁵ CAREY B. *"Antidepressant studies unpublished"*, The New York Times, 17 gennaio 2008.



Nellie Kroes, Commissaria alla concorrenza, il 15 Gennaio 2008¹⁶ ha pubblicamente avvertito gli operatori del settore che la Commissione sta indagando le maggiori compagnie del mercato per accertare se vi siano cartelli¹⁷ tra case farmaceutiche o abuso di posizioni dominanti per ritardare la messa in commercio dei farmaci generici, una volta che sia scaduto il brevetto di quelli di marca¹⁸.

I conflitti d'interesse che sono stati esaminati in questa sede e le domande che scaturiscono da comportamenti poco chiari di ricercatori, case farmaceutiche e comunicatori del settore hanno portato ad una prima presa di coscienza da parte delle Associazioni che tutelano gli interessi delle imprese farmaceutiche. *Uno scandalo infatti non indebolisce solo la credibilità del ricercatore o della compagnia farmaceutica, ma intacca la credibilità della scienza e di tutte le imprese del settore*, anche e soprattutto quelle che non traggono vantaggio da comportamenti non etici e devono il loro successo alla capacità di ricerca e al lavoro degli scienziati. In questa ottica si citano due buone prassi che crediamo possano essere un punto di partenza per un nuovo modo di approcciare il problema dell'etica della ricerca.

¹⁶Decisione della Commissione delle Comunità europee: Initiating an inquiry into the pharmaceutical sector pursuant to Article 17 of Council Regulation (EC) N° 1/2003. Caso n° COMP/D2/39.514), 15 gennaio 2008.

¹⁷ Un cartello è un accordo illegale tra due o più imprese che mirano a ottenere un vantaggio a scapito dei consumatori. Il cartello mina le basi della concorrenza rendendo il mercato meno concorrenziale e generalmente basato su prezzi più alti di quanto le regole della concorrenza permetterebbero.

¹⁸ Al momento in cui si scrive, Sandoz, divisione di Novartis, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Wyeth, Johnson & Johnson, Pfizer, Merck e Teva hanno dichiarato di essere stati contattati dalla Commissione europea. La notizia è stata pubblicata il 17 gennaio 2008 sul sito RSInews.it.

Il codice di condotta delle Associazioni di categoria

La PMCA ammonisce AstraZeneca per violazione del codice deontologico

Nel giugno del 2006 l'Association of British Pharmaceutical Industry (ABPI) ha pubblicato una nuova versione del codice deontologico (code of Practice) finalizzato ad un comportamento responsabile, etico e trasparente delle imprese facenti parte dell'Associazione nei confronti dei pazienti e più in generale di tutti coloro con cui interagiscono. Attraverso l'applicazione di questo codice l'ABPI ha il potere di ammonire pubblicamente le aziende che non si comportano secondo gli standard condivisi nel codice. Un esempio di tale correttezza è stato fornito nell'Agosto 2007 quando l'Autorità che si occupa del monitoraggio dell'attuazione del codice, la Prescription Medicine Code of Practice Authority (PMCPA), ha pubblicamente ammonito AstraZeneca che ha finanziato un piccolo opuscolo informativo sulle statine per la cura del colesterolo pubblicato in gennaio sul Pharmaceutical Journal. Secondo molti farmacisti e medici che si sono rivolti all'ABPI questa guida informativa era una pubblicità mascherata di un prodotto della stessa casa farmaceutica e questo era in conflitto con alcuni punti del codice. Nel luglio del 2007 la PMCPA ha verificato l'accaduto e dichiarava che *"il comportamento di AstraZeneca violava 7 norme del codice di condotta dell'Associazione oltre a gettare discredito sull'intero settore e minare la fiducia dei pazienti verso le case farmaceutiche"*.

Farindustria pubblica il codice deontologico

Il 17 luglio del 2007 anche Farindustria ha pubblicato il codice deontologico delle imprese aderenti all'Associazione. Nel codice è data grande enfasi alle sponsorizzazioni di eventi congressuali a cui vengono invitati i medici e il personale sanitario; vengono inseriti limiti precisi alla durata, alla location e alla non eccessiva qualità degli alloggi in modo da garantire una permanenza congrua ma non lussuosa. Vengono inoltre prese in considerazione alcune caratteristiche dell'informazione diretta, in particolar modo il materiale informativo e promozionale ed è fatto esplicito divieto di offrire, concedere o promettere premi, vantaggi pecuniari o in natura ai medici o ai farmacisti. Per quanto attiene ai



collegamenti con il mondo scientifico, di contro, non si trovano tracce dei conflitti di interesse esposti poc'anzi se non nell'articolo 4.3 dove si vietano finalità diverse da quelle scientifiche nelle indagini di sorveglianza "post marketing" e successive all'immissione in commercio dei medicinali. Sempre nello stesso articolo si vieta la donazione di materiale strumentale utile per le ricerche agli istituti che ne hanno fatto utilizzo durante la loro attività. Non è fatto nessun commento sui ritardi delle ricerche scientifiche, né sul conflitto tra informazione e tutela aziendale né infine sull'emergente problematica tra finanza e informazione scientifica.

Rimane comunque da notare il tentativo del settore di prendere atto delle problematiche ormai sotto gli occhi dell'opinione pubblica e utilizzare strumenti come il codice appena approvato per definire e standardizzare quei comportamenti che sono eticamente accettabili andando spesso oltre i limiti di legge così come prevede la più accolta e condivisa definizione di Responsabilità Sociale d'Impresa.



Bibliografia

- ALTMAN D.G., GOODMAN S.N.: *"Transfer of technology from statistical journals to the biomedical literature. Past trends and future predictions"*, 1994.
- ASSOCIATION OF THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY: *"Code of Practice for the Pharmaceutical Industry"*, 2006.
- CAREY B.: *"Antidepressant studies unpublished"*, The New York Times, , 17 gennaio 2008.
- COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE. DECISIONE DELLA COMMISSIONE: *"Initiating an inquiry into the pharmaceutical sector pursuant to Article 17 of Council Regulation (EC) N° 1/2003"*. Caso n° COMP/D2/39.514), 15 gennaio 2008.
- CLINICAL PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY: A CLOSER LOOK. *"Convenient Honesty and Zoloft"*, 2007
- DI DIODORO D., PROPERZI E., DRI P.: *"Indagine sul conflitto d'interesse tra i giornalisti scientifici italiani che si occupano di medicina"*, 2003.
- FARMINDUSTRIA: *"Codice deontologico"*, Roma, 17 Luglio 2007.
- FRIEDMAN. MJ, MARMAR CR, BAKER DG, SIKES CR, FARFEL GM.: *"Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder"*. Department of Veterans Affairs, National Center for Posttraumatic Stress Disorder, Vt 05009, USA, maggio 2007.
- GALLINO L., *"Tecnologia e democrazia. Conoscenze tecniche e scientifiche come beni pubblici"*, Einaudi, 2007.
- IOANNIDIS J. P. A., *"Why most published research Findings are false"*, PLOS Medicine, 2005.
- IOANNIDIS J.P.A., NTZANI EE, TRIKALINOS T.A.: *"Replication validity of genetic association studies"*. Nat Genet 29:306-309.
- IOANNIDIS J.P.A.: *"Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research"*, 2005.
- J. LAW: *"Big Pharma, how the World's Biggest Drug Companies Control Illness"*, Einaudi, 2006.
- KRIMSKY S., ROTHENBERG L.S., STOTT P., KYLE G.: *"Scientific journals and their authors' financial interests: A pilot study"*. Psychother Psychosom, 1998.
- LALLI N., IANNIBELLI V.: *"Truffa, inganno, errore e scoperta nel campo della ricerca scientifica"*, Relazione al Congresso "Psichiatria e mass media", 2002.
- NEALE A.V., NORTHRUP J., DAILEY R., MARKS E. ABRAMS J., *"Correction and use of biomedical literature affected by scientific misconduct"*, Springer Science+Business Media B.V. 2007.
- PAPANIKOLAOU G.N., BALTOGIANNI M.S., CONTOPOULOS-IOANNIDIS D.G., HAIDICH A.B., GIANNAKAKIS I.A., ET AL. *"Reporting of conflicts of interest in guidelines of preventive and therapeutic interventions"*, 2001.
- NEWMAN N.: *"Big Pharma, bad science"*, 2002, The Nation
- SAUL S., ANDERSEN J.: *"Doctors' links with investors rise concerns"*, New York Times, 2005
- SAUL S., BERENSON A.: *"Maker of Lipitor Digs in to Fight Generic Rival"*, , The New York Times, 3 Novembre 2007.
- WACHOLDER S., CHANOCK S., GARCIA-CLOSAS M., EL GHORMLI L., ROTHMAN N., *Assessing the probability that a positive report is false: An approach for molecular epidemiology studies*, 2004.
- WILLMAN D.: *"New rules will cost dissidents at NIH"*, Marzo 2005, Los Angeles Times

Sitografia

- <http://www.rsineWS.it>
- <http://www.fdanews.com>
- <http://www.ritiro-di-vioxx.com/>
- <http://www.altroconsumo.it/map/show/12200/src/87801.htm>
- <http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=9F0CE6DD1031F933A15751C1A9609C8B63>
- http://www.nytimes.com/2007/04/24/health/24book.html?_r=1&oref=slogin
- http://www.nytimes.com/2005/08/16/business/16research.html?_r=1&adxnnl=1&8bl=&oref=slogin&adxnnlx=1190368871-I4eWi2GFGc74sfa9iww4DQ&pagewanted=print
- <http://forum.dada.net/showthread.php?p=57023>
- <http://wellnesseperformance.blogosfere.it/2007/03/la-ricerca-scientifica-in-italia-unintervista-shock.html>
- <http://www.apotex.com/PressReleases/20030427-01.asp>





Via Mazzini 7 20123 Milano

Tel +39 02 36578500

Fax: +39 02 36578512

www.i-csr.org



Fondazione per la Diffusione della Responsabilità Sociale delle Imprese